Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emicizumab (Hemlibra®)

Roche Pharma AG

Modul 4

Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 27.03.2018

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis ... 4
Abbildungsverzeichnis ... 14
Abkürzungsverzeichnis ... 16
4 Modul 4 – allgemeine Informationen ... 18
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 ... 19
4.2 Methodik ... 23
4.2.1 Fragestellung ... 23
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung ... 25
4.2.3 Informationsbeschaffung ... 29
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 29
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche ... 29
4.2.3.3 Suche in Studienregistern ... 31
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien ... 32
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise ... 34
4.2.5 Informationssynthese und -analyse ... 36
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien ... 36
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien ... 37
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika ... 37
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte ... 38
4.2.5.3 Meta-Analysen ... 44
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen ... 45
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren ... 50
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche ... 55
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen ... 59
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit Emicizumab ... 59
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit Emicizumab ... 59
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers ... 59
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche ... 60
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern ... 62
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 63
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel ... 64
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 64
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene ... 71
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien ... 72
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT ... 73
4.3.1.3.1.1 ABR aller Blutungsepisoden – RCT ... 74
4.3.1.3.1.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – RCT ... 77
4.3.1.3.1.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – RCT ... 81
4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand – RCT ... 84
4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT ... 89

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT 97
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT 105
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien 111
4.3.2 Weitere Unterlagen 113
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien 113
4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche 113
4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 114
4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 115
4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 117
4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche 118
4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche 119
4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 119
4.3.2.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 128
4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen 129
4.3.2.1.3.1 ABR behandelter Blutungsepisoden – indirekte Vergleiche aus RCT 130
4.3.2.1.3.2 ABR von Gelenkblutungsepisoden – indirekte Vergleiche aus RCT 135
4.3.2.1.3.3 Gesundheitszustand – indirekte Vergleiche aus RCT 142
4.3.2.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT 147
4.3.2.1.3.5 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT 152
4.3.2.1.3.6 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT 156
4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien 157
4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien (intraindividuelle Vergleiche) 158
4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 159
4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 159
4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 161
4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien (intraindividuelle Vergleiche) 163
4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien 163
4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen 163
4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene 174
4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien 176
4.3.2.2.3.1 ABR aller Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche 176
4.3.2.2.3.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche 181
4.3.2.2.3.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche 187
4.3.2.2.3.4 Gesundheitszustand – intraindividuelle Vergleiche 193
4.3.2.2.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividuelle Vergleiche 198
4.3.2.2.3.6 Verträglichkeit – intraindividuelle Vergleiche 212
4.3.2.2.3.7 Subgruppenanalysen – intraindividuelle Vergleiche 221
4.3.2.3 Weitere Untersuchungen 230

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen 232
4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers 232
4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche 233
4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern 236
4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit Emicizumab 237
4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen 238
4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation 238
4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene 250
4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen 252
4.3.2.3.3.1 ABR aller Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen 252
4.3.2.3.3.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen 256
4.3.2.3.3.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen 261
4.3.2.3.3.4 Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen 266
4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen 269
4.3.2.3.3.6 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen 277
4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen 286
4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen 286
4.3.2.4.1 Ergebnisse – Indirekter Vergleich 287
4.3.2.4.2 Ergebnisse – Nicht randomisierte vergleichende Studien (Intraindividueller Vergleich) 288
4.3.2.4.3 Ergebnisse – Weitere Untersuchungen (Historischer Vergleich) 289
4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens 291
4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise 291
4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß 296
4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht 308
4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte 309
4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche 309
4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen 309
4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen 310
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten 310
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien 311
4.7 Referenzliste 313
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche 323
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern 342
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) 349
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern) 352
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT 807
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten 860

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 4-1: Übersicht der verfügbaren Evidenz gegenüber der ZVT 20
Tabelle 4-2: Übersicht Bezeichnung Studienarme der dargestellten Vergleiche 21
Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens 26
Tabelle 4-4: Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden – Übersicht Sensitivitäts-/ergänzende Analysen 47
Tabelle 4-5: Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen 47
Tabelle 4-6: Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen 48
Tabelle 4-7: Endpunkt Gesundheitszustand – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen 48
Tabelle 4-8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen 49
Tabelle 4-9: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen 49
Tabelle 4-10: Übersicht Subgruppenanalysen 52
Tabelle 4-11: Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in HAVEN 1 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten 53
Tabelle 4-12: Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen der intraindividuellen Vergleiche in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten 54
Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Emicizumab 60
Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Emicizumab 60
Tabelle 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Emicizumab 62
Tabelle 4-16: Studienpool – RCT mit Emicizumab 63
Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Emicizumab 65
Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Emicizumab 66
Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Emicizumab 66
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Emicizumab 71
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Emicizumab 72
Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden 74
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR aller Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab 75
Tabelle 4-24: ABR aller Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab 76

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden 77
Tabelle 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab 78
Tabelle 4-27: ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab 79
Tabelle 4-28: ABR behandelter Blutungsepisoden nach Art aus RCT mit Emicizumab 80
Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden 81
Tabelle 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden in RCT mit Emicizumab 82
Tabelle 4-31: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab 83
Tabelle 4-32: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab 83
Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand 84
Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS in RCT mit Emicizumab 84
Tabelle 4-35 EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der HAVEN 1 85
Tabelle 4-36: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus RCT mit Emicizumab 86
Tabelle 4-37: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte aus RCT mit Emicizumab 87
Tabelle 4-38: ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 aus RCT mit Emicizumab 87
Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 89
Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit Emicizumab 91
Tabelle 4-41 Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 1 92
Tabelle 4-42: Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 7 Punkte aus RCT mit Emicizumab 93
Tabelle 4-43: Anteil Patienten mit Verbesserung in Haem-A-QoL- Subscores aus RCT mit Emicizumab 94
Tabelle 4-44: Veränderung vom Ausgangswert des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL-Subscores (Woche 25) aus RCT mit Emicizumab 95
Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 97
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit Emicizumab 99
Tabelle 4-47: Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Emicizumab 101
Tabelle 4-48: AESI aus RCT mit Emicizumab 102
Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab 106
Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab 107

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab 108
Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Gesundheitszustand aus RCT mit Emicizumab 109
Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für UE aus RCT mit Emicizumab 110
Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit Emicizumab 111
Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich 114
Tabelle 4-56: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für den indirekten Vergleich 115
Tabelle 4-57: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für den indirekten Vergleich 117
Tabelle 4-58: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich 118
Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich 120
Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich 122
Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Behandlungsgruppe – Studien für den indirekten Vergleich 123
Tabelle 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich 128
Tabelle 4-63: Matrix der Endpunkte aus den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche 129
Tabelle 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – ABR behandelter Blutungsepisoden 130
Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden 131
Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche 132
Tabelle 4-67: ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche 133
Tabelle 4-68: ABR für Spontanblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche 134
Tabelle 4-69: Indirekte Vergleiche Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF) - Prophylaxe nach Bucher – ABR behandelter Blutungen 135
Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – ABR von Gelenkblutungsepisoden 135
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden 137
Tabelle 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche 138
Tabelle 4-73: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche 139
Tabelle 4-74: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche 140
Tabelle 4-75: Indirekte Vergleiche Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF) - Prophylaxe nach Bucher – ABR von Gelenkblutungsepisoden 141

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Gesundheitszustand 142
Tabelle 4-77: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand 143
Tabelle 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand aus RCT für indirekte Vergleiche 143
Tabelle 4-79: Anteil analysierter Fragebögen der EQ-5D-VAS der Studien HAVEN 1, Pro-FEIBA und PROOF 144
Tabelle 4-80: Gesundheitszustand aus RCT für indirekte Vergleiche 145
Tabelle 4-81: Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher – Gesundheitszustand 146
Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 147
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität 148
Tabelle 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für indirekte Vergleiche 148
Tabelle 4-85 Anteil analysierter Fragebögen des Haem-A-QoL der Studien HAVEN 1 und PROOF 149
Tabelle 4-86: Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für indirekte Vergleiche 150
Tabelle 4-87: Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher – Gesundheitsbezogene Lebensqualität 151
Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Verträglichkeit 152
Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 153
Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche 154
Tabelle 4-91: Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche 155
Tabelle 4-92: Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher – Verträglichkeit 156
Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 159
Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 159
Tabelle 4-95: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 162
Tabelle 4-96: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 163
Tabelle 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 164

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 166
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen (Erwachsene/Jugendliche) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 167
Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen (Kinder) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche) 169
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien 175
Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden 176
Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für ABR aller Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche 177
Tabelle 4-104: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 179
Tabelle 4-105: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 179
Tabelle 4-106: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 180
Tabelle 4-107: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 180
Tabelle 4-108: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden 181
Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte für ABR behandelter Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche 182
Tabelle 4-110: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 183
Tabelle 4-111: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 183
Tabelle 4-112: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 184
Tabelle 4-113: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 185
Tabelle 4-114: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 186
Tabelle 4-115: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 186
Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden 187
Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für ABR – intraindividuelle Vergleiche 188
Tabelle 4-118: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 189
Tabelle 4-119: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 189

Tabelle 4-120: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 190
Tabelle 4-121: ABR für Zielgelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 190
Tabelle 4-122: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 191
Tabelle 4-123: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder) 191
Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand 193
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für Gesundheitszustand – intraindividuelle Vergleiche 193
Tabelle 4-126: EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der NIS und der HAVEN 1 194
Tabelle 4-127: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 195
Tabelle 4-128: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) 195
Tabelle 4-129: ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche) ... 196
Tabelle 4-130: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 198
Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividuelle Vergleiche 199
Tabelle 4-132: Rücklaufquoten Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF der NIS und HAVEN 1 201
Tabelle 4-133: Rücklaufquoten Haemo-QoL-SF der NIS und HAVEN 2 201
Tabelle 4-134: Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1) 202
Tabelle 4-135: Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 5 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1) 202
Tabelle 4-136: Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 4 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 2) 203
Tabelle 4-137: Ergebnisse Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Haem-A-QoL-Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1) 204
Tabelle 4-138: Ergebnisse Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Haemo-QoL-SF-Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1) 205
Tabelle 4-139: Ergebnisse Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Haemo-QoL-SF-Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 2) 206
Tabelle 4-140: Veränderung vom Ausgangswert des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL-Subscores (Woche 25) aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1) 207

Tabelle 4-141: Veränderung vom Ausgangswert des Haemo-QoL-SF- Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Subscores (Woche 25) aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1) 209
Tabelle 4-142: Veränderung vom Ausgangswert des Haemo-QoL-SF- Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Subscores (Woche 25) aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 2) 210
Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 212
Tabelle 4-144: Verzerrungsaspekte für Verträglichkeit – intraindividuelle Vergleiche 214
Tabelle 4-145: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/ Jugendliche) 216
Tabelle 4-146: AESI mit Emicizumab aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/ Jugendliche) 218
Tabelle 4-147: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Kinder) 219
Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche) 223
Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche) 224
Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche) 225
Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Kinder) 226
Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Kinder) 226
Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Kinder) 227
Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für Verträglichkeit (UE) aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche) 228
Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für Verträglichkeit (UE) aus intraindividuellem Vergleich (Kinder) 229
Tabelle 4-156: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Emicizumab 232
Tabelle 4-157: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Emicizumab 233
Tabelle 4-158: Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen, die eingeschlossen aber nicht verwendet wurden, inklusive Rationale 235
Tabelle 4-159: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Emicizumab 236
Tabelle 4-160: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Emicizumab 237
Tabelle 4-161: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Emicizumab 239

Tabelle 4-162: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab 241
Tabelle 4-163: Charakterisierung der Studienpopulationen – Historischer Vergleich 242
Tabelle 4-164: Charakterisierung der Studienpopulationen – Deskriptive Darstellung HAVEN 1 und HAVEN 2 244
Tabelle 4-165: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen 251
Tabelle 4-166: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden 252
Tabelle 4-167: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab 253
Tabelle 4-168: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 254
Tabelle 4-169: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1) 254
Tabelle 4-170: ABR aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2) 255
Tabelle 4-171: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden 256
Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab 257
Tabelle 4-173: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 258
Tabelle 4-174: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1) 259
Tabelle 4-175: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2) 260
Tabelle 4-176: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden 261
Tabelle 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab 262
Tabelle 4-178: ABR von Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 263
Tabelle 4-179: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1) 264
Tabelle 4-180: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2) 264
Tabelle 4-181: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand 266
Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab 267
Tabelle 4-183: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der NIS und der HAVEN 1 (Historischer Vergleich) 267
Tabelle 4-184: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 268

Tabelle 4-185: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Deskriptive Darstellung HAVEN 1) 268
Tabelle 4-186: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität ... 269
Tabelle 4-187: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab 270
Tabelle 4-188: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der NIS (BH29768) und der HAVEN 1-Studie (Historischer Vergleich) 271
Tabelle 4-189: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 272
Tabelle 4-190: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 273
Tabelle 4-191: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Deskriptive Darstellung HAVEN 1) 274
Tabelle 4-192: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Deskriptive Darstellung HAVEN 1) 275
Tabelle 4-193: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-Verbesserung für Gesamt- und Subscores aus weiteren Untersuchungen (Deskriptive Darstellung HAVEN 2) 276
Tabelle 4-194: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit 277
Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab 278
Tabelle 4-196: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 279
Tabelle 4-197: AESI aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich) 281
Tabelle 4-198: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1) 282
Tabelle 4-199: AESI aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1) 283
Tabelle 4-200: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2) 285
Tabelle 4-201: Zusammenfassung Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich mit Emicizumab 287
Tabelle 4-202: Zusammenfassung für Ergebnisse aus Intraindividuellem Vergleich 288
Tabelle 4-203: Zusammenfassung für Ergebnisse aus historischem Vergleich mit Emicizumab 289
Tabelle 4-204: Ergebnisse ABR 298
Tabelle 4-205: Ergebnisse Gesundheitszustand 299
Tabelle 4-206: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität 300

Tabelle 4-207: Ergebnisse Verträglichkeit ... 301
Tabelle 4-208: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten ... 302
Tabelle 4-209: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ... 305
Tabelle 4-210: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens ... 308
Tabelle 4-211: Liste der eingeschlossenen Studien ... 312
Tabelle 4-212: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT ... 342
Tabelle 4-213: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT ... 343
Tabelle 4-214: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT ... 343
Tabelle 4-215: Suche im Studienregister Pharmnet.Bund nach RCT ... 344
Tabelle 4-216: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT für indirekte Vergleiche ... 346
Tabelle 4-217: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT für indirekte Vergleiche ... 346
Tabelle 4-218: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT für indirekte Vergleiche 347
Tabelle 4-219: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT für indirekte Vergleiche ... 347
Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 1 (BH29884) .. 808
Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 2 (BH29992) .. 823
Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BH29768 ... 836
Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pro-FEIBA ... 845
Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROOF ... 853
Tabelle 4-225 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HAVEN 1 (BH29884) ... 861
Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den intraindividuellen Vergleich ... 878
Tabelle 4-227 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den intraindividuellen Vergleich ... 895
Tabelle 4-228 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den historischen Vergleich ... 907

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1: Übersicht Datenquellen/Vergleiche in Modul 4 20
Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Emicizumab 61
Abbildung 3: Übersicht Studiendesign HAVEN 1 (BH29884) 69
Abbildung 4: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 (43) 88
Abbildung 5: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen des Haem-A-QoL Gesamtscores ab Baseline bis Woche 25 (45) 96
Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für den indirekten Vergleich 116
Abbildung 7: Flussdiagramm Patientendisposition Pro-FEIBA – Studien für den indirekten Vergleich (adaptiert von Leissinger 2011, (9)) 125
Abbildung 8: Flussdiagramm Patientendisposition PROOF – Studien für den indirekten Vergleich (adaptiert von Antunes 2014, (10)) 127
Abbildung 9: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden 130
Abbildung 10: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden 136
Abbildung 11: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt Gesundheitszustand 142
Abbildung 12: Netzwerkstruktur für den adjustierten indirekten Vergleich mit den verwendeten Studien für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität 147
Abbildung 13: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt Verträglichkeit 152
Abbildung 14: Übersicht intraindividueller Vergleich NIS vs. HAVEN 1 157
Abbildung 15: Übersicht intraindividueller Vergleich NIS vs. HAVEN 2 158
Abbildung 16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für intraindividuelle Vergleiche 160
Abbildung 17 Übersicht Studiendesign NIS (BH29768) 172
Abbildung 18: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 (82) 196
Abbildung 19: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen des Haem-A-QoL-Gesamtscores ab Baseline bis Woche 25 (niedrigere Werte entsprechen besserer Lebensqualität) (85) 208
Abbildung 20: Übersicht historischer Vergleich NIS vs. HAVEN 1 (Arm A_{Emi}) 230
Abbildung 21: Übersicht HAVEN 1 (gelb markierte Arme werden im Kapitel „Weitere Untersuchungen“ dargestellt) 231

Abbildung 22: Übersicht HAVEN 2 231
Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Emicizumab 234
Abbildung 24: Übersicht Studiendesign HAVEN 2 (BH29992) 249

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AEGT	Adverse Event Grouped Terms
AESI	Adverse Events of Special Interest
ALT	Alanin-Aminotransferase
ANCOVA	Kovarianzanalyse
aPCC	Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BB	Bedarfsbehandlung
BE	Bethesda-Einheit
BMQ	Bleed/Medication Questionnaire
BPA	Bypassing Agent (Bypassing-Präparat)
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
EG	Europäische Gemeinschaft
ePRO	Elektronisch erfasste Patientenergebnisse
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions 5 Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLT	High Level Term
ICH E6	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Good Clinical Practice
ICH E9	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Statistical Principles for Clinical Trials
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
I.E.	Internationale Einheiten
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostatis
IxRS	Interactive-Response-System
ITI	Immuntoleranz-Induktion
ITT	Intention-to-Treat
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Minimal Important Difference
NB	Negativ-binomial
n.b.	Nicht berechenbar
NIS	Nicht-interventionelle Studie

OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized Controlled Trial
rFVIIa	Rekombinierter Gerinnungsfaktor VIIa
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAS	Statistical Analysis Software
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SG	Subgruppe
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQ	Standardized MedDRA Queries
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TE	Thrombotisches Ereignis
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	Upper Limit of Normal
WFH	World Federation of Haemophilia
WHO	World Health Organization
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

Hat Emicizumab im Anwendungsgebiet Hämophilie A bei Patienten mit Faktor VIII (FVIII)-Hemmkörpern im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie einen Zusatznutzen bei patientenrelevanten Endpunkten?

Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand verschiedener Vergleiche zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und beiden, im deutschen Versorgungsalltag gleichermaßen relevanten Therapieoptionen (Prophylaxe und Bedarfsbehandlung), beantwortet (siehe Tabelle 4-1 und Abbildung 1).

Für die Vergleiche liegen folgende Studiendaten vor:

(i) Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF)
   a. HAVEN 1 (BH29884) intraindividueller Vergleich (Arm C)
   b. HAVEN 2 (BH29992) intraindividueller Vergleich
   c. nicht-interventionelle Studie (NIS) (BH29768) als Basis für den intraindividuellen Vergleich in HAVEN 1 und HAVEN 2
   d. weitere Untersuchungen zum Vergleich einer Emicizumab-Prophylaxe mit einer Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat (adjustierter, indirekter Vergleich und historischer Vergleich)

(ii) Bedarfsbehandlung mit Bypassing Präparaten
   a. HAVEN 1 (BH29884) randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design (Arm A und Arm B)

Für den Vergleich gegenüber einer Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) wurde ein prospektiver intraindividueller Vergleich bei jugendlichen und erwachsenen Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren durchgeführt, die an der nicht-interventionellen Studie (NIS) (BH29768) teilnahmen und anschließend in der HAVEN 1 (BH29884) mit Emicizumab behandelt wurden (Abschnitt 4.3.2.2). Für die pädiatrische Patientenpopulation (< 12 Jahre) wurde ein prospektiver intraindividueller Vergleich zwischen der NIS und der einarmigen Studie HAVEN 2 (BH29992) durchgeführt (Abschnitt 4.3.2.2). Ein adjustierter indirekter Vergleich basierend auf drei randomisierten klinischen Studien (RCTs, Randomized controlled trials): einer Emicizumab-Studie und zwei aPCC-Studien (Abschnitt 4.3.2.1) liefert Daten für den Vergleich zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Zusätzlich wird ein historischer Vergleich zwischen dem mit einer aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe behandelten Patientenkollektiv in der NIS und den Emicizumab-Prophylaxe-Patienten (Arm A_{Emi}) aus HAVEN 1 dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3). Alle weiteren, in HAVEN 1 und HAVEN 2 erhobenen Daten zu Emicizumab werden deskriptiv dargestellt (Abschnitt 4.3.2.3).

Für den Vergleich gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten liegt die pivotale Zulassungsstudie HAVEN 1 vor – eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign (Abschnitt 4.3.1).

Tabelle 4-1: Übersicht der verfügbaren Evidenz gegenüber der ZVT

Vergleichstherapie	**(A) Prophylaxe**		**(B) Bedarfsbehandlung**
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	Intraindividueller Vergleich (4.3.2.2)	Intraindividueller Vergleich (4.3.2.2)	RCT (4.3.1)
		Adjustierter indirekter Vergleich (4.3.2.1)	
		Historischer Vergleich (4.3.2.3)	

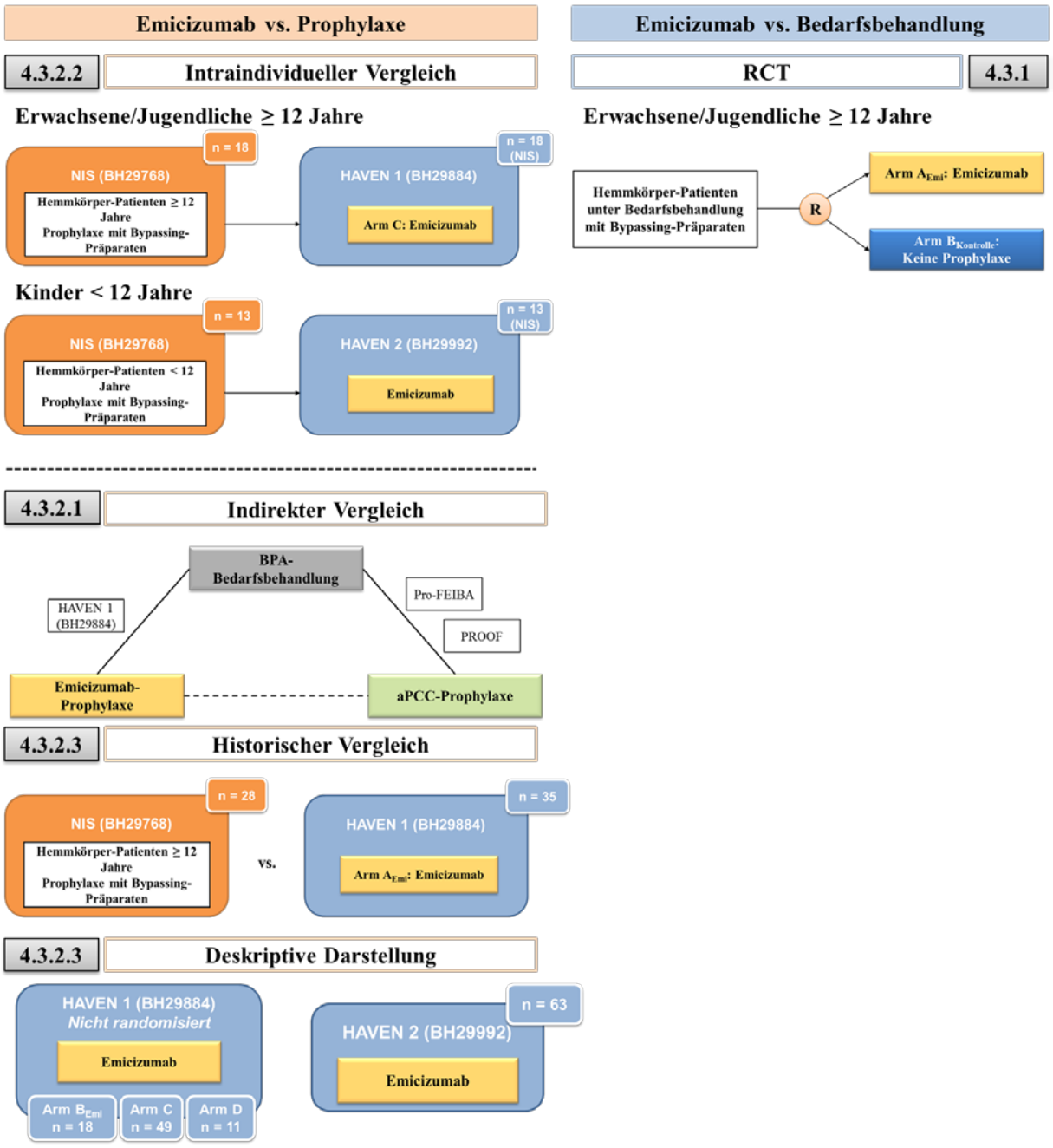


Abbildung 1: Übersicht Datenquellen/Vergleiche in Modul 4

In Tabelle 4-2 sind alle Bezeichnungen der Studienarme, die in den einzelnen, in diesem Dossier dargestellten Vergleiche verwendet werden, aufgelistet.

Tabelle 4-2: Übersicht Bezeichnung Studienarme der dargestellten Vergleiche

Studie	Studienarm	Beschreibung
Intraindividueller Vergleich – Erwachsene/Jugendliche		
NIS (BH29768)	$NIS_{Arm\ C}$	Patienten, die in der NIS (BH29768) eine prophylaktische Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) erhalten haben und anschließend im Rahmen der HAVEN 1 (BH29884) in Arm C mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt wurden
HAVEN 1 (BH29884)	Arm C_{NIS}	Patienten, die in der HAVEN 1 (BH29884) in Arm C mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt wurden und vorher im Rahmen der NIS (BH29768) prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden
Intraindividueller Vergleich – Kinder		
NIS (BH29768)	NIS_{Prophy} HAVEN 2	Patienten, die in der NIS (BH29768) eine prophylaktische Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) erhalten haben und anschließend im Rahmen der HAVEN 2 (BH29992) mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt wurden
HAVEN 2 (BH29992)	HAVEN 2 NIS_{Prophy}	Patienten, die in der HAVEN 2 (BH29992) mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt wurden und vorher im Rahmen der NIS (BH29768) prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden
Adjustierter indirekter Vergleich		
HAVEN 1 (BH29884)	Arm A_{Emi}	Emicizumab-Prophylaxe
	Arm $B_{Kontrolle}$	Keine Prophylaxe; Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
Pro-FEIBA/ PROOF	Prophylaxe aPCC (FEIBA NF)	Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF)
	Bedarfsbehandlung BPA	Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) oder ggf. mit anderen Bypassing-Präparaten
Historischer Vergleich		
NIS (BH29768)	NIS_{Prophy}	Patienten, die in der NIS (BH29768) prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden
HAVEN 1 (BH29884)	Arm A_{Emi}	Emicizumab-Prophylaxe
Deskriptive Darstellung		
HAVEN 1 (BH29884)	Arm B_{Emi}	Patienten, die zuvor im randomisierten kontrollierten Teil der HAVEN 1 keine Prophylaxe erhielten (über einen Zeitraum von 24 Wochen, Arm B), und im Anschluss auf eine Emicizumab-Prophylaxe umgestiegen sind
	Arm C	Emicizumab-Prophylaxe; vormals Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten
	Arm D	Emicizumab-Prophylaxe; Patienten aus der NIS (BH29768), die episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, jedoch nicht mehr rechtzeitig in Arm A oder Arm B randomisiert werden konnten, sowie Patienten die prophylaktisch behandelt wurden, jedoch nicht mehr in Arm C eingeschlossen werden konnten.
HAVEN 2 (BH29992)	HAVEN 2	Emicizumab-Prophylaxe; alle Patienten aus der HAVEN 2 (BH29992)
RCT		
HAVEN 1 (BH29884)	Arm $B_{Kontrolle}$	Keine Prophylaxe; Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
	Arm A_{Emi}	Emicizumab-Prophylaxe

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die oben beschriebenen Vergleiche wurden der Dossiervorlage entsprechend für jedes Kapitel (RCT, indirekter Vergleich, nicht randomisierte vergleichende Studien, weitere Untersuchungen) separate Kriterien zum Einschluss von Studien definiert. Relevante Studien mussten im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassung von Emicizumab entsprechen, sodass ausschließlich Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern eingeschlossen wurden. Für die Nutzenbewertung wurden Studien herangezogen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit) untersuchten. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) anhand der Studienberichte und Vollpublikationen der Studien vorgenommen (1).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Emicizumab zeigt für Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zum aktuellen Therapiestandard.

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten

- einen erheblichen Zusatznutzen für die Reduktion jeglicher spontaner oder traumatischer Blutungsereignisse.
- für den Endpunkt Gesundheitszustand einen Zusatznutzen.
- einen Zusatznutzen für die Verbesserung der Lebensqualität für Erwachsene.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

- einen erheblichen Zusatznutzen für die Reduktion jeglicher spontaner oder traumatischer Blutungsereignisse.
- für den Endpunkt Gesundheitszustand einen Zusatznutzen.
- einen erheblichen Zusatznutzen für die Verbesserung der Lebensqualität.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen ist über einen prospektiven, intraindividuellen Vergleich für die prophylaktische Therapie und einen randomisiert, kontrollierten Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten demonstriert worden. Die Ergebnissicherheit wird mit einem Anhaltspunkt eingeschätzt.

Emicizumab hat einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen 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).

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.

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Emicizumab für die Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung oder Bedarfsbehandlung (zur adäquaten Abbildung des Versorgungsalltags) mit einem Bypassing-Präparat oder plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis?

Die Fragestellung wird basierend auf verschiedenen Evidenzstufen beantwortet. HAVEN 1 ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design mit einer Beobachtungsdauer von 24 Wochen. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme Emicizumab-Prophylaxe bzw. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Für die pädiatrische Patientenpopulation wird die HAVEN 2 (BH29992) herangezogen, eine einarmige, offene, multizentrische Studie der Phase III mit einer Studiendauer von 52 Wochen, in der Patienten mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt wurden.

Um den Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber beiden im deutschen Versorgungsalltag angewendeten Behandlungsregimen (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) darzustellen, werden für das vorliegende Dossier die intraindividuellen Vergleiche der HAVEN 1 und HAVEN 2 mit Patienten, die zuvor in einer prospektiven NIS beobachtet wurden, sowie weitere Untersuchungen zum Vergleich einer Emicizumab-Prophylaxe

mit einer Prophylaxe mit einem Bypassing-Präparat zur Bewertung herangezogen (siehe Abschnitt 4.3.2 Weitere Unterlagen).

Patientenpopulation

Gemäß der Zulassung werden für die Bewertung Patienten mit Hämophilie A betrachtet, bei denen es im Laufe der Erkrankung zu einer Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen ist (2).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Emicizumab nach Maßgabe der Fachinformation (2).

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde im Rahmen des Beratungsgespräches vom 13. Juli 2015 eine Prophylaxe mit plasmatisch oder rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit FVIII-Hemmkörper-Bypassing Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion) als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (3). Diese Aussage wurde in einem erneuten Beratungsgespräch am 20. Dezember 2017 bestätigt (4).

Da im deutschen Versorgungsalltag eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Patienten mit FVIII-Hemmkörpern häufig zum Einsatz kommt, wird dieser Therapieansatz in der Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab berücksichtigt (siehe Modul 3.1).

Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse folgender patientenrelevanter Endpunkte herangezogen:

- Mortalität
- Morbidität
    - Annualisierte Blutungsrate (ABR) aller Blutungsepisoden
    - ABR behandelter Blutungsepisoden
    - ABR von Gelenkblutungsepisoden
    - Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Eine detaillierte Begründung zur Auswahl, Validität und Patientenrelevanz der dargestellten Endpunkte befindet sich in Abschnitt 4.2.5.2.

Studientyp

Die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der Bedarfsbehandlung erfolgt auf Basis der randomisierten kontrollierten HAVEN 1 (BH29884). Gegenüber einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten wurden intraindividuelle Vergleiche mit Patienten aus der HAVEN 1

(BH29884) und der HAVEN 2 (BH29992) durchgeführt, die bereits zuvor in der NIS (BH29768) beobachtet wurden. Supportive Daten für den Vergleich Emicizumab gegenüber prophylaktischer Behandlung mit Bypassing-Präparaten liefern ein adjustierter indirekter Vergleich sowie ein historischer Vergleich. Aufgrund fehlender klinischer Relevanz, wie in Modul 3 dargelegt, wird auf einen Vergleich gegenüber einer Prophylaxe mit FVIII-Präparaten in höherer Dosis verzichtet.

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 erfolgen, während ein Kongressabstract 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.

Tabelle 4-3 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienauswahl der einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung. Die Verletzung eines dieser Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-3: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens

Direkt vergleichende Studien (RCT)	**Indirekter Vergleich**	**Nicht randomisierte vergleichende Studien**	**Weitere Untersuchungen**
Patientenpopulation			
E1/A1: Patienten mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern (mind. 80 % der Studienpopulation muss dieser entsprechen)			
Intervention			
E2/A2: Routineprophylaxe mit Emicizumab zur Vermeidung von Blutungen oder Reduktion von Blutungsepisoden	**E2/A2**: Routineprophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) oder plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis	**E2/A2**: Routineprophylaxe mit aPCC (FEIBA NF); anschließend Routineprophylaxe mit Emicizumab	**E2/A2**: Routineprophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) oder plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis oder Routineprophylaxe mit Emicizumab
Vergleichstherapie/Brückenkomparator			
E3/A3: Prophylaxe bzw. Bedarfsbehandlung mit FVIII in höherer Dosis oder Bypassing-Präparaten (aPCC (FEIBA NF))	**E3/A3:** Bedarfsbehandlung mit einem in Deutschland für die Bedarfsbehandlung zugelassenen Bypassing-Präparat (aPCC (FEIBA NF), rekombinante Faktor VIIa-Präparate)	Keine Einschränkung	Keine Einschränkung
Endpunkte (E4/A4)		**(E3/A3)**	
Patientenrelevante Endpunkte im Rahmen von • Mortalität, • Morbidität (z. B. ABR, Gesundheitszustand), • Verträglichkeit und • gesundheitsbezogene Lebensqualität.			
Studientyp (E5/A5)		**E4/A4**	
Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs)		Prospektiv geplante Studie; keine weiteren Einschränkungen	
Studiendauer (E6/A6)		**E5/A5**	
Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten			
Publikationstyp (E7/A7)		**E6/A6**	
Vollpublikation, Studienbericht oder ausreichende Information aus einem Studienregister			

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die Patientenpopulation Patienten, die an Hämophilie A mit Hemmkörpern gegen FVIII leiden (2). Eine Alterseinschränkung liegt nicht vor. Die Patientenpopulation wurde für alle durchgeführten systematischen Recherchen gleichermaßen definiert.

Intervention

- RCT: Die zu prüfende Intervention ist Emicizumab (Hemlibra®) als Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungsereignissen (gemäß Zulassung). Emicizumab ist als Langzeit-Prophylaxe vorgesehen (2).

- Indirekter Vergleich: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern. Da in Deutschland nur aPCC (FEIBA NF) als Präparat mit Bypassing-Aktivität für die Routineprophylaxe zugelassen ist, wurde die Suche nach Bypassing-Präparaten auf dieses Arzneimittel beschränkt. Alle in Deutschland für die Prophylaxe zugelassenen FVIII-Produkte wurden ebenfalls in die Recherche eingeschlossen.

- Nicht randomisierte vergleichende Studien: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern. Da in Deutschland nur aPCC (FEIBA NF) als Präparat mit Bypassing-Aktivität für die Routineprophylaxe zugelassen ist, wurde die Suche nach Bypassing-Präparaten auf dieses Arzneimittel beschränkt. Alle in Deutschland für die Prophylaxe zugelassenen FVIII-Produkte wurden ebenfalls in die Recherche eingeschlossen. Da ein intraindividueller Vergleich mit der vom G-BA definierten ZVT und Emicizumab durchgeführt wird, müssen die Patienten nach der Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten oder FVIII-Präparaten in höherer Dosis mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt worden sein.

- Weitere Untersuchungen: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern. Da in Deutschland nur aPCC (FEIBA NF) als Präparat mit Bypassing-Aktivität für die Routineprophylaxe zugelassen ist, wurde die Suche nach Bypassing-Präparaten auf dieses Arzneimittel beschränkt. Alle in Deutschland für die Prophylaxe zugelassenen FVIII-Produkte wurden ebenfalls in die Recherche mit eingeschlossen. Für die Durchführung eines historischen Vergleiches wurde sichergestellt, dass alle Studien, die eine Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF), FVIII-Präparaten in höherer Dosis oder die Emicizumab Prophylaxe untersuchen, identifiziert werden. Zudem wurde Emicizumab als Intervention eingeschlossen, um die deskriptive Analyse aller Patienten der Zielpopulation, die bisher mit Emicizumab in der zugelassenen Dosis im Rahmen von Studien untersucht wurden, zu ermöglichen.

Vergleichstherapie/Brückenkomparator

- RCT: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie umfasst die vom G-BA bestimmte ZVT (3) – eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis und/oder einem Präparat mit Bypassing-Aktivität (mit FVIII-Hemmkörper-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion). Wie in Modul 3 dargelegt, umfasst der deutsche Versorgungsalltag auch die Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten zur Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern. Daher wurde dieser therapeutische Ansatz in das Einschlusskriterium E3 aufgenommen.

- Indirekter Vergleich: Für einen indirekten Vergleich zwischen Emicizumab und der vom G-BA festgelegten ZVT wurde die in der pivotalen Zulassungsstudie (HAVEN 1, BH29884) gewählte Vergleichstherapie (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten)

als Brückenkomparator der beiden zu vergleichenden Interventionen (Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten in höherer Dosis oder Bypassing-Präparaten) herangezogen.

- Nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen: hier wurde keine Einschränkung vorgenommen

Endpunkte

Gemäß der VerfO besteht der Nutzen eines Arzneimittels in den patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen und der Verbesserung der Lebensqualität. Der Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein Nutzen, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die ZVT aufweist (1). Entsprechend werden die Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet. Studien, die für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers relevant sind, müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Dimensionen untersuchen.

Studientyp

- RCT und indirekter Vergleich: Randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (1). Daher wurden ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

- Nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen: hier wurde eine Einschränkung auf prospektive Studien vorgenommen.

Studiendauer

Gemäß der Leitlinien der European Medicines Agency (EMA) zur klinischen Prüfung rekombinant-hergestellter und aus menschlichem Plasma gewonnener FVIII-Produkte, sollte die klinische Wirksamkeit einer langfristigen Prophylaxe-Behandlung über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten (24 Wochen) untersucht werden (5). Dementsprechend wurden ausschließlich Studien mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten eingeschlossen.

Publikationstyp

Zur Bewertung des Verzerrungspotenzials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnissicherheit, sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet.

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 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.

Zur Identifikation relevanter Studien für die unterschiedlichen Vergleiche (RCT, indirekter Vergleich, nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen) wurden jeweils eigene systematische bibliografische Literaturrecherchen in den folgenden Literaturdatenbanken durchgeführt:

- MEDLINE®
- EMBASE®
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Die Abfragen wurden jeweils im Hinblick auf die Syntax der einzelnen Datenbanken optimiert, und basierten für die Datenbanken MEDLINE®, EMBASE® und CENTRAL je nach Vergleich auf unterschiedlichen Blöcken:

- Anwendungsgebiet/Indikation (Hämophilie A; auf die Spezifikation der Suchstrategie auf FVIII-Hemmkörper wurde aus Gründen der Sensitivität der Suchstrategie verzichtet)
- Intervention (Wirkstoff, Handelsname und alle weiteren bekannten Synonyme aus der Wirkstoffentwicklung)
- Vergleichstherapie (Bypassing-Präparate und FVIII-Präparate; auf die Spezifikation „höhere Dosis“ wurde aus Gründen der Sensitivität der Suchstrategie verzichtet)
- Studientyp (RCT). Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® ein validierter Filter verwendet, welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts ProQuest® Dialog® angepasst wurde (6). Bei der Datenbankabfrage von CENTRAL wurde auf die Anwendung von Filtern verzichtet.

Weitere Einschränkungen (z. B. Datum, Sprache) wurden in keiner der Datenbankabfragen vorgenommen.

Direkt vergleichende Studien (RCT)

Zur Identifikation von RCTs mit Emicizumab wurden die Suchblöcke Intervention und Studientyp verwendet.

Indirekter Vergleich basierend auf RCTs

Zur Identifikation von RCTs mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT wurden die Suchblöcke Indikation, Vergleichstherapie (im Sinne von Intervention) und Studientyp verwendet.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Zur Identifikation von nicht randomisierten vergleichenden Studien von Emicizumab mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT wurden die Suchblöcke Indikation, Intervention und Ver-

gleichstherapie verwendet. Die Blöcke Intervention und Vergleichstherapie wurden dabei mit „AND“ verknüpft. In den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® wurde die Suche zusätzlich durch einen Suchblock zur „Prophylaxe“ eingeschränkt.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen von Emicizumab oder den vom G-BA vorgegebenen ZVT wurden die Suchblöcke Indikation, Intervention und Vergleichstherapie verwendet. Die Blöcke Intervention und Vergleichstherapie wurden dabei mit „OR“ verknüpft. In den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® wurde die Suche zusätzlich durch einen Suchblock zur „Prophylaxe“ eingeschränkt. Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

Eine Suche in Studienregistern 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 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 clinicaltrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: http://apps.who.int/trialsearch/) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern 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.

Direkt vergleichende Studien (RCT)

Die Suche zu RCTs mit Emicizumab wurden entsprechend der Vorgabe in den Studienregistern clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register (EU-CTR), International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal und PharmNet.Bund durchgeführt (7). Die Suche beschränkte sich auf das zu bewertende Arzneimittel, eine Einschränkung auf die Indikation erfolgte nicht. Alle bekannten Schreibweisen und Synoyma zu Emicizumab wurden zunächst jeweils einzeln gesucht. In Folge wurden die Suchbegriffe, die Ergebnisse erzielten, je nach Gegebenheiten des Studienregisters entweder durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert oder separat pro Suchbegriff heruntergeladen.

Die Suchstrategien für die einzelnen Studienregister sind in Anhang 4-B dokumentiert.

Indirekter Vergleich, nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen

Für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleiches, nicht randomisierten vergleichenden Studien und weiteren Untersuchungen wurde eine Suche in den oben genannten Studienregistern durchgeführt. In den Studienregistern wurde die Indikation gesucht. Dieses Vorgehen entspricht der vorgegebenen Methodik des IQWiG und wurde so auch im Nutzenbewertungsprozess durchgeführt und akzeptiert (7, 8). Alle relevanten Begriffe und Synonyme zur Indikation wurden einzeln gesucht und anschließend die einzelnen Resultate je nach Gegebenheiten des Studienregisters entweder durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert oder separat pro Suchbegriff heruntergeladen. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die jeweiligen Suchstrategien sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer der systematischen Literaturrecherchen erfolgte analog dem Standardvorgehen in folgenden Schritten: nach Entfernung der Duplikate wurden die identifizierten Studien zunächst anhand ihres Titels, und sofern vorhanden, ihres Abstracts hinsichtlich ihrer Relevanz für die Bewertung basierend auf der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien untersucht. Treffer, die eindeutig ein oder mehrere Einschlusskriterien verletzten, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion). Bei den verbleibenden Treffern wurde der Volltext anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Für Treffer, die im Rahmen der Volltextsichtung ausgeschlossen wurden, wurde der entsprechende Grund

dokumentiert.Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen im Einschlussverfahren wurden im Konsens gelöst. Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewers beurteilt und ein Konsens gefunden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen.

Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

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

Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert. Das Verzerrungspotenzial wurde entweder als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Bei niedrigem Verzerrungspotenzial wird davon ausgegangen, dass die Ergebnisse der Studie nicht relevant verzerrt sind. Ein hohes Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn eine relevante Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

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)[1]. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-[2] bzw. STROBE-Statements[3] folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Die Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen randomisiert-kontrollierten Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSORT-Statements (Consolidated Standards of Reporting Trials; siehe Anhang 4-E). Als Informationsgrundlage wurden, sofern vorhanden, das Studienprotokoll und die Studienberichte der Studien bzw. die Primärpublikationen (für die Studien des indirekten Vergleichs) herangezogen.

[1] Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.
[2] 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.
[3] Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

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

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Direkt vergleichende Studien

Gemäß der definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (siehe Abschnitt 4.2.2) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern. Bei der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT wurde die pivotale Zulassungsstudie HAVEN 1 (BH29884) identifiziert.

Folgende therapierelevante Baseline-Patientencharakteristika wurden in der HAVEN 1-Studie erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demographische Charakteristika
  - Geschlecht
  - Alter
  - Rasse / Ethnie
  - Gewicht
- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Schweregrad der Hämophilie A
  - Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose
  - Höchster historischer Hemmkörper-Titer
  - Frühere Immuntoleranz-Induktion (ITI)-Behandlung
  - Zeit seit der letzten ITI-Behandlung

- Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn
- Grund für keine prophylaktische Behandlung
- Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn
- Zielgelenke vor Studienbeginn

Indirekter Vergleich

Da keine randomisiert kontrolliert erhobenen Daten zu dem Vergleich Emicizumab gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit Bypassing-Präparaten vorliegen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Für den indirekten Vergleich wurden zwei Studien identifiziert: Pro-FEIBA (NCT00221195) und PROOF (NCT00851721) (9, 10). Die Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar – analog zu den direkt vergleichenden Studien dargestellt.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Als nicht randomisierte vergleichende Studie wird ein intraindividueller Vergleich herangezogen. Die Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar – analog zu den direkt vergleichenden Studien dargestellt.

Weitere Untersuchungen

Unter weitere Untersuchungen werden deskriptiv ein historischer Vergleich, zwei zusätzliche, nicht randomisierte Studienarme der pivotalen HAVEN 1-Studie sowie die einarmige HAVEN-2-Studie beschrieben. Die Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar – analog zu den direkt vergleichenden Studien dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die dargestellten Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz sowie, falls erforderlich, ihrer Validität beschrieben und bewertet. Die Endpunkte wurden im IQWiG Rapid Report zur Therapie von Hämophilie-Patienten als patientenrelevant beschrieben (11). Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt:

- Morbidität
  - ABR aller Blutungsepisoden
  - ABR behandelter Blutungsepisoden
  - ABR von Gelenkblutungsepisoden
  - Gesundheitszustand
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Verträglichkeit

Zur Bewertung der einzelnen Endpunkte wurden eine Hauptanalyse sowie Sensitivitäts- bzw. ergänzende Analysen durchgeführt. Die Bewertung des Zusatznutzens basiert maßgeblich auf der Hauptanalyse, deren Ergebnissicherheit durch Sensitivitätsanalysen bzw. ergänzende Analysen gestützt wird (siehe 4.2.5.4). Die Operationalisierungen der einzelnen Endpunkte pro Studie werden unter 4.3.1.3 (RCT), 4.3.2.1.3 (indirekter Vergleich), 4.3.2.2.3 (nicht randomisierte vergleichende Studien) und 4.3.2.3.3 (weitere Untersuchungen) detailliert beschrieben, einschließlich vorhandener Schwellenwerte für die klinische Relevanz.

Mortalität

Die Mortalität wurde in keiner der dargestellten Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Eine Überlebenszeitanalyse wurde nicht durchgeführt. Das Auftreten von Todesfällen wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt.

Morbidität

Die Untersuchung der Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte ABR sowie dem Gesundheitszustand.

Annualisierte Blutungsrate

Patienten mit Hämophilie A leiden aufgrund eines Mangels an Gerinnungsfaktor VIII unter einer erhöhten Blutungsneigung. Blutungen jeglicher Art können bei Hämophilie-Patienten aufgrund gestörter Blutgerinnung zu Komplikationen führen, die auch lebensgefährlich sein können. Neben den akut auftretenden starken Schmerzen und eingeschränkter Bewegungsfähigkeit führen wiederholte Einblutungen in Gelenke zu chronischen Schmerzen und dauerhaften Funktionseinschränkungen der betroffenen Gelenke (12).

Daher wird eine Reduktion der Blutungsrate als direktes Maß zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von hämostatischen Präparaten betrachtet. Bestätigt wird dies in der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer, der Leitlinie der World Federation of Haemophilia (WFH) und der Leitlinie zur klinischen Prüfung rekombinant-hergestellter und aus menschlichem Plasma gewonnener FVIII-Produkte der EMA (5, 13, 14).

Die Patientenrelevanz einer signifikanten Reduktion der Blutungsrate wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 13. Juli 2015 bestätigt und auch das IQWiG stuft schwere Blutungen im Rapid Report zur Hämophilie A als patientenrelevanten Endpunkt ein (3, 11).

Im vorliegenden Dossier wird der patientenrelevante Endpunkt ABR für folgende Blutungsarten ausgewertet:

- Alle Blutungen
- Behandelte Blutungen
- Gelenkblutungen

Des Weiteren werden als ergänzende Analysen die ABR für folgende behandelte Blutungen dargestellt:

- Zielgelenkblutungen
- Spontanblutungen
- Traumatische Blutungen
- Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs

Für den indirekten Vergleich können, basierend auf den Endpunkten der Vergleichsstudien, nur die ABR für behandelte Blutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen und Spontanblutungen ausgewertet werden.

Die Bewertung des Endpunktes ABR basiert für die Hauptanalyse auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell.

Für den unter Abschnitt 4.3.2.1 dargestellten indirekten Vergleich wurde die ABR nicht modellbasiert berechnet (Anzahl Blutungen/Beobachtungsdauer). Eine Übersicht der Sensitivitätsanalysen pro Endpunkt und Vergleich ist in Abschnitt 4.2.5.4 abgebildet.

Gesundheitszustand

Der Erhalt des Gesundheitszustandes gilt als patientenrelevantes Therapieziel (1).

In der pivotalen Zulassungsstudie HAVEN 1 sowie der NIS (BH29768) wird der allgemeine Gesundheitszustand anhand der akzeptierten und validierten EQ-5D-visuellen Analogskala (VAS) beurteilt. Nach Pickard et al. 2007 liegt ab einem Wert von sieben bis 10 Punkten eine klinisch bedeutsame Veränderung vor (15). Diese Schwellenwerte (MID, Minimal Important Difference) wurden in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert (16, 17). In der HAVEN 2 wurde der Gesundheitszustand nicht erhoben. Daher kann dieser Endpunkt für die pädiatrische Studienpopulation (< 12 Jahre) nicht ausgewertet werden.

Die Bewertung des Endpunktes Gesundheitszustand beruht für die Hauptanalyse auf dem Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte.

Für den unter Abschnitt 4.3.2.1 dargestellten indirekten Vergleich wird der Gesundheitszustand anhand der Veränderung der EQ-5D-VAS ab Studienbeginn analysiert. Die entsprechenden Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen sind in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt als patientenrelevanter Endpunkt (3, 7, 11).

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erfolgte in HAVEN 1 (BH29884), HAVEN 2 (BH29992) und der NIS (BH29768) durch die etablierten Hämophilie-spezifischen Lebensqualitätsfragebögen Haem-A-QoL (für Erwachsene) sowie Haemo-QoL-SF (Kinder/ Jugendliche). Beide Fragebögen wurden validiert und werden vom G-BA akzeptiert (3, 18–

20). Für den Gesamtscore und die Subscores zu den einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF liegen validierte Schwellenwerte vor, die in der Operationalisierung des Endpunkts dargelegt sind (21, 22).

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf folgenden Hauptanalysen:

- Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 10 Punkte
- Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 5 Punkte (Jugendliche) bzw. 4 Punkte (Kinder)

Für den unter Abschnitt 4.3.2.1 dargestellten indirekten Vergleich wird die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Veränderung des Haem-A-QoL-Gesamtscores ab Studienbeginn analysiert. Daten für den Haemo-QoL-SF liegen für den indirekten Vergleich nicht vor. Die entsprechenden Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen sind in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellt.

Verträglichkeit

Der patientenrelevante Endpunkt Verträglichkeit wird anhand von unerwünschten Ereignissen (UE) bewertet. Die Bewertung des Verträglichkeitsprofils von Emicizumab leitet sich aus folgenden Endpunkten ab:

Generelle Verträglichkeit:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad ≥ 3 (WHO Toxicity Grading Scale), inkl. der separaten Darstellung der Grade 3 und 4
- Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Patienten mit SUE mit Todesfolge
- Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Weitere Untersuchungen der Verträglichkeit:

- Patienten mit UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI)

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Emicizumab) definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden.

Folgende AESI wurden im Protokoll der HAVEN 1 und HAVEN 2 definiert:

- Potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden
  (definiert als > 3 x Erhöhung der Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT) gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2 x ULN (Upper Limit of Normal) Bilirubin oder Ikterus (Hy's Gesetz))
- Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel
- Hypersensitivität oder anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen
- Thromboembolische Ereignisse
- Thrombotische Mikroangiopathie

Laut Beobachtungsplan wurden in der NIS BH29768 keine AESI definiert. Da alle UE gemäß der aktuellsten Version des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) kodiert wurden, war eine Analyse dieser speziellen UE dennoch möglich.

Mit diesem Vorgehen werden alle Verträglichkeitsendpunkte dargestellt, die geeignet sind, die Verträglichkeit und das Sicherheitsprofil von Emicizumab qualitativ und quantitativ zu bewerten.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte basieren auf der Gesamtstudienpopulation, die nach dem „Intention-to-Treat" (ITT)-Prinzip ausgewertet wurde. Diese umfasst alle randomisierten Patienten. Patienten wurden dabei für die statistische Auswertung dem bei der Randomisierung zugewiesenen Behandlungsarm zugeordnet („as randomized"). Die Analysen für die Endpunkte zur Verträglichkeit sowie die Analysen für die Endpunkte nicht randomisierter Studien beruhen auf der Verträglichkeitspopulation, d. h. alle Patienten mit mindestens einer Einnahme der Studienmedikation, unabhängig davon, ob sie randomisiert wurden oder nicht. Für diese Auswertungen wurden die Patienten derjenigen Behandlung zugeordnet, die sie tatsächlich erhielten („as treated"). Dabei wurden für die nicht randomisierten Vergleiche jeweils alle Patienten ausgewertet, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Die jeweils verwendete Analysepopulation ist in der Operationalisierung zu jedem Endpunkt spezifiziert.

Die Ergebnisse werden durch einen geeigneten Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl wurden die verwendeten Stratifikationsfaktoren nicht in die Modelle eingebunden, um die Konvergenz der statistischen Modelle zu gewährleisten.

Die statistischen Auswertungen wurden mit SAS® durchgeführt.

Analyse von Zähldaten

Unabhängige Stichproben

Die ABR wurde mit negativ-binomialen Regressionsmodellen analysiert. Zielvariable war die Anzahl der im Protokoll definierten Blutungen. Um die unterschiedlich lange Beobachtungs-

dauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die log-transformierte individuelle Beobachtungszeit (Tag der Randomisierung bis Tag der Visite zu Woche 25 oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen.

Gepaarte Stichproben

Für die Analyse der ABR für gepaarte Stichproben wurde zusätzlich ein ‚REPEATED' Statement in das Modell aufgenommen, um Messwiederholungen zu berücksichtigen. Die Korrelation zwischen den Beobachtungen wurde über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix modelliert.

Der Vergleich der ABR erfolgte über das Verhältnis der ABR, zugehörige 95 % KI und p-Werte. Die Berechnungen wurden mit der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Adjustierter indirekter Vergleich

Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit wurde die ABR für den adjustierten indirekten Vergleich nicht modellbasiert berechnet. Die ABR wurde als Quotient aller Blutungsepisoden und der gesamten Expositionszeit berechnet. Die Expositionszeit wurde als Produkt der Anzahl der beobachteten Patienten und der Studiendauer der jeweiligen Studien geschätzt.

Analyse binärer Endpunkte

Unabhängige Stichproben

Zum Vergleich binärer Endpunkte wurden jeweils die in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (7) empfohlenen relativen und absoluten Effektmaße (Absolute Risikoreduktion (ARR), Odds Ratio (OR), relatives Risiko (RR)) und die zugehörigen 95 % KI berechnet und dargestellt.

In Anlehnung an das IQWiG Methodenpapier (7) wurde für den Fall, dass in einem Behandlungsarm kein Ereignis beobachtet wurde, nur dann eine Nullzellenkorrektur vorgenommen, wenn mindestens zehn Ereignisse in einer der beiden Subgruppen aufgetreten waren. Die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben. Zudem werden in den Fällen von relativen Risiken > 1 und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich noch reversierte relative Risiken dargestellt, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

Die oben aufgeführten Effektmaße wurden modellbasiert mittels generalisierter linearer Modelle geschätzt.

Gepaarte Stichproben

Für die Analyse der binären Endpunkte für gepaarte Stichproben wurde zusätzlich ein ‚REPEATED' Statement in das Modell aufgenommen, um Messwiederholungen zu berücksichtigen. Die Korrelation zwischen den Beobachtungen wurde über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix modelliert.

Die Berechnungen wurden mit der Prozedur GENMOD durchgeführt.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Ereignisse wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. Ereigniszeitanalyse) nicht durchgeführt.

Analyse metrisch-skalierter Endpunkte

Unabhängige Stichproben

Metrisch-skalierte Endpunkte wurden mit Kovarianzanalysen (ANCOVA) analysiert. Zielvariable war jeweils die absolute Veränderung (Differenz) vom Ausgangswert zu Woche 25 und als Kovariable wurde neben der Behandlung der jeweilige Ausgangswert in das Modell aufgenommen. Zur Quantifizierung des Behandlungseffekts ist die Mittelwertdifferenz auf Basis der kleinsten Quadrate (LS mean) mit zugehörigen 95 % KI und p-Wert dargestellt.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Die Häufigkeit des Auftretens der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte in den Behandlungsarmen wurde mit den empfohlenen relativen und absoluten Effektmaßen verglichen (siehe Analyse binärer Endpunkte). Für die Darstellung der UE nach Schweregrad wurden separate Ereignisse eines Patienten mit unterschiedlichem Schweregrad nur in der jeweils schwersten Kategorie für die Auswertung berücksichtigt.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Ereignisse wurde eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. Ereigniszeitanalyse) als nicht adäquat erachtet und nicht durchgeführt.

Methodik der Interaktionstestberechnung in Subgruppenanalysen

Für alle Subgruppen wurden Tests auf Interaktionen des Behandlungseffektes mit der jeweiligen Subgruppenvariable durchgeführt. Die p-Werte wurden mit Likelihood-Ratio-Tests auf Interaktion berechnet. Die Interaktionstests wurden mit der Prozedur GENMOD durchgeführt.

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[4] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollen zusätzlich Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den

[4] *DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986;7(3):177-188.*

Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet[5] 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 des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität[6] erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, 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.

Nicht zutreffend.

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.

[5] *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.*
[6] *Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003;327(7414):557-560.*

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse in HAVEN 1 (BH29884) wurden auf der Basis patientenrelevanter Daten aus den im Dossier dargestellten Studien bzw. Vergleichen Sensitivitätsanalysen bzw. ergänzende Analysen durchgeführt.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Analyse von Zähldaten

Die ABR wurde mit dem nicht parametrischen Hodges-Lehmann-Schätzer analysiert. Dabei wurden die ABR als Quotient der Anzahl der Blutungsepisoden aller Patienten und der Expositionszeit aller Patienten berechnet. Um den Behandlungseffekt für einen Patienten zu schätzen, wurden die individuellen Differenzen der ABR für jeden der Patienten aus den intraindividuellen Vergleichen berechnet. Anschließend wurden die Walsh Mittelwerte dieser Differenzen berechnet (23). Der Hodges-Lehmann-Schätzer ist der Median der berechneten Walsh Mittelwerte.

Im Folgenden werden die durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen pro Studie bzw. Vergleich beschrieben. Die Operationalisierung ist in den jeweiligen Abschnitten (RCT: Abschnitt 4.3.1.3.1; Intraindividuelle Vergleiche: Abschnitt 4.3.2.2.3; Indirekter Vergleich: Abschnitt 4.3.2.1.3; Weitere Untersuchungen: Abschnitt 4.3.2.3.3) dargestellt. Für die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen wurden keine Subgruppenanalysen durchgeführt.

Die Ergebnisse dieser Vergleiche werden im vorliegenden Dossier zur Unterstützung der Bewertung der Ergebnisse des intraindividuellen Vergleiches herangezogen. Die Auswertung der Endpunkte beider Vergleiche basieren auf einer Hauptanalyse. Sensitivitäts-/ergänzende Analysen wurden nicht durchgeführt.

ABR aller Blutungsepisoden

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden sind in Tabelle 4-4 dargestellt. Für die intraindividuellen Vergleiche wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Für alle übrigen Vergleiche (RCT, indirekter Vergleich, weitere Untersuchungen) wurden für den Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt.

Tabelle 4-4: Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden – Übersicht Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Emicizumab vs. Prophylaxe				Emicizumab vs. BB
Intraindividueller Vergleich	**Adjustierter indirekter Vergleich**	**Weitere Untersuchungen**		**RCT (HAVEN 1)**
		Hist. Vergl.	**Deskriptiv**	
Sensitivitätsanalysen				
Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR aller Blutungsepisoden	-	-		-

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; BB: Bedarfsbehandlung; Hist. Vergl.: Historischer Vergleich; -: Endpunkt nicht erhoben oder keine Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt;

ABR behandelter Blutungsepisoden

Die durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzende Analysen für den Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden sind für alle im Dossier dargestellten Vergleiche in Tabelle 4-5 dargestellt (RCT, intraindividueller Vergleich, indirekter Vergleich, weitere Untersuchungen).

Tabelle 4-5: Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen

Emicizumab vs. Prophylaxe				Emicizumab vs. BB
Intraindividueller Vergleich	**Adjustierter indirekter Vergleich**	**Weitere Untersuchungen**		**RCT (HAVEN 1)**
		Hist. Vergl.	**Deskriptiv**	
Ergänzende Analysen				
ABR behandelter Blutungsepisoden basierend auf einem NB Regressionsmodell nach Art der Blutung: • Spontanblutungen • Traumatische Blutungen • Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs	ABR (Anzahl Blutungen/ Beobachtungsdauer) für Spontanblutungsepisoden	ABR behandelter Blutungsepisoden basierend auf einem NB Regressionsmodell nach Art der Blutung: • Spontanblutungen • Traumatische Blutungen • Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs		ABR behandelter Blutungsepisoden basierend auf einem NB Regressionsmodell nach Art der Blutung: • Spontanblutungen • Traumatische Blutungen • Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs
Sensitivitätsanalysen				
Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR behandelter Blutungsepisoden	-	-		-

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; BB: Bedarfsbehandlung; NB: negativ-binomial; Hist. Vergl.: Historischer Vergleich; -: Endpunkt nicht erhoben oder keine Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt;

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Durchgeführte Sensitivitäts-/ergänzende Analysen für den Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden für alle im Dossier dargestellten Vergleiche sind in Tabelle 4-6 abgebildet (RCT, intraindividueller Vergleich, indirekter Vergleich, weitere Untersuchungen) dar.

Tabelle 4-6: Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen

Emicizumab vs. Prophylaxe				Emicizumab vs. BB
Intraindividueller Vergleich	**Adjustierter indirekter Vergleich**	**Weitere Untersuchungen**		**RCT (HAVEN 1)**
		Hist. Vergl.	**Deskriptiv**	
Ergänzende Analysen				
ABR für Zielgelenkblutungen basierend auf einem NB Regressionsmodell;	ABR (Anzahl Blutungen/ Beobachtungsdauer) für Zielgelenkblutungen	ABR für Zielgelenkblutungen basierend auf einem NB Regressionsmodell		ABR für Zielgelenkblutungen basierend auf einem NB Regressionsmodell
Sensitivitätsanalysen				
Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR von Gelenkblutungsepisoden;	-	-		-

Abkürzungen: ABR: annualisierte Blutungsrate; BB: Bedarfsbehandlung; NB: negativ-binomial; Hist. Vergl.: Historischer Vergleich; -: Endpunkt nicht erhoben oder keine Sensitivitäts-/ergänzende Analysen durchgeführt;

Gesundheitszustand

Die durchgeführten Sensitivitätsanalysen für den Endpunkt Gesundheitszustand sind in Tabelle 4-7 dargestellt. Als Sensitivitätsanalyse wurde die von Pickard et al. definierte MID von 7 Punkten als Responsekriterium verwendet, während in der Hauptanalyse die konservative MID von 10 Punkten angewandt wurde (15).

Tabelle 4-7: Endpunkt Gesundheitszustand – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen

Emicizumab vs. Prophylaxe				Emicizumab vs. BB
Intraindividueller Vergleich	**Adjustierter indirekter Vergleich**	**Weitere Untersuchungen**		**RCT (HAVEN 1)**
		Hist. Vergl.	**Deskriptiv**	
Sensitivitätsanalysen				
Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte;	-	-		Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte;
ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25	-	-		ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25

Abkürzungen: BB: Bedarfsbehandlung; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions Visuelle Analogskala; Hist. Vergl.: Historischer Vergleich; -: Endpunkt nicht erhoben oder keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Haem-A-QoL

Die durchgeführten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Haem-A-QoL sind in Tabelle 4-8 dargestellt. Die Ergebnisse wurden mit den von Wyrwich et al. bzw. Santagostino et al. definierten MIDs in den einzelnen Dimensionen untersucht (21, 22).

Tabelle 4-8: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen

Emicizumab vs. Prophylaxe				Emicizumab vs. BB
Intraindividueller Vergleich	**Adjustierter indirekter Vergleich**	**Weitere Untersuchungen**		**RCT (HAVEN 1)**
		Hist. Vergl.	**Deskriptiv**	
Ergänzende Analysen				
Anteil Patienten mit Haem-A-QoL Verbesserung für Dimensionen	-	-		Anteil Patienten mit Haem-A-QoL Verbesserung für Dimensionen
Sensitivitätsanalysen				
ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Dimensionen	-	-		ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Dimensionen

Abkürzungen: BB: Bedarfsbehandlung; Hist. Vergl.: Historischer Vergleich; -: Endpunkt nicht erhoben oder keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt

Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Haemo-QoL-SF

Die Robustheit der Ergebnisse der Hauptanalysen für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des Haemo-QoL-SF wurde mit den in Tabelle 4-9 gelisteten Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen geprüft.

Tabelle 4-9: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF – Übersicht Sensitivitäts-/ ergänzende Analysen

Emicizumab vs. Prophylaxe				Emicizumab vs. BB
Intraindividueller Vergleich	**Adjustierter indirekter Vergleich**	**Weitere Untersuchungen**		**RCT (HAVEN 1)**
		Hist. Vergl.	**Deskriptiv**	
Ergänzende Analysen				
Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF Verbesserung für Dimensionen	-	-	-	Deskriptive Darstellung der Haemo-QoL-Dimensionen*
Sensitivitätsanalysen				
ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haemo-QoL Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF Dimensionen	-	-	-	-

Abkürzungen: BB: Bedarfsbehandlung; Hist. Vergl.: Historischer Vergleich;
*aufgrund geringer Patientenzahl

Verträglichkeit

Für den Endpunkt Verträglichkeit wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt.

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.

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 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.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalyse für die verschiedenen Vergleiche ist in Tabelle 4-10 dargestellt. Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher werden, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (7) empfohlen,

Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur dann dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens zehn Personen umfasst bzw. bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Subgruppen, die diese Kriterien nicht erfüllen, wurden soweit möglich rekategorisiert. Aufgrund der geringen Anzahl von Patienten mit milder oder mittelschwerer Hämophilie A in allen dargestellten Vergleichen, wird die Anzahl von Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt (< 9, ≥ 9) als Substitut für den Schweregrad der Hämophilie angesehen und dargestellt.

Da aufgrund des X-chromosomalen Erbgangs der Hämophilie A nahezu alle Patienten männlich sind, wurde auf die Darstellung der Subgruppenanalysen nach Geschlecht verzichtet. Alle Patienten der betrachteten Studien waren männlichen Geschlechts.

Geografische Region

Im Hinblick auf Zentrums- und Ländereffekte erfolgten keine Subgruppenanalysen, da die Darstellung von Zentrums- und Ländereffekten in internationalen und multizentrischen Studien aus folgenden Gründen nicht immer sinnvoll ist.

Zentren: Bei einem hohen Anteil an Zentren mit wenigen Patienten kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Sub-Prüfärzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (24).

Länder: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es vielfach zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien in einzelnen Ländern häufig nur sehr wenige Patienten vertreten sind (24).

Speziell in Studien mit Zentren, die erwartungsgemäß überwiegend wenige Patienten aufweisen, sollte ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Die Regeln für ein Pooling sollten zum Ziel haben, Homogenität für wichtige Einflussfaktoren auf die Messung und das Ergebnis der Primärvariablen zu erhalten (24). Ein Pooling auf der Ebene „Geografische Region“ hingegen ist nicht nur in der ICH E9 angelegt, sondern auch sinnvoll, wenn diese Regionen in sich homogen hinsichtlich wichtiger Einflussfaktoren sind (24). Daher wurde im vorliegenden Dossier ein Pooling auf Ebene der im Studienprotokoll präspezifizierten geografischen Region (Asien, USA, Westeuropa, andere) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt waren und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist.

Tabelle 4-10: Übersicht Subgruppenanalysen

Emicizumab vs. Prophylaxe				**Emicizumab vs. BB**
Intraindividueller Vergleich		**Weitere Untersuchungen**		**RCT (HAVEN 1)**
HAVEN 1	**HAVEN 2**	**Historischer Vergleich**	**Deskriptiv (Arm C, HAVEN 2)**	
Geplante Subgruppen				
• Alter 1: < 18, ≥ 18 Jahre • Alter 2: < 65, ≥ 65 Jahre	• Alter: < 6, 6 bis < 12 Jahre	Für die weiteren Untersuchungen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.		<u>Präspezifiziert:</u> • Alter 1: < 18, ≥ 18 Jahre • Alter 2: < 65, ≥ 65 Jahre • Rasse/Ethnie: asiatisch, afroamerikanisch, kaukasisch, andere • Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt: < 9, ≥ 9 • Anzahl Zielgelenke: kein Zielgelenk, Zielgelenk (jeglicher Art) • Schweregrad der Hämophilie A: mild, mittelschwer, schwer <u>Zusätzlich:</u> • Region: Asien, USA, Westeuropa, andere • Geschlecht: Männlich, Weiblich
• Rasse/Ethnie: asiatisch, afroamerikanisch, kaukasisch, andere • Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt: < 9, ≥ 9 • Schweregrad der Hämophilie A: mild, mittelschwer, schwer • Region: Asien, USA, Westeuropa, andere • Geschlecht: Männlich, Weiblich				
Zusammengefasste Subgruppen				
• Rasse/Ethnie: kaukasisch, andere, (unbekannt) • Region: Westeuropa, andere	• Rasse/Ethnie: kaukasisch, andere, (unbekannt) • Region: Westeuropa, andere	Für die weiteren Untersuchungen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.		• Rasse/Ethnie: kaukasisch, andere, (unbekannt)
Nicht dargestellte Subgruppen				
• Alter 2: < 65, ≥ 65 Jahre • Schweregrad: mild, mittelschwer, schwer • Geschlecht: Männlich, Weiblich	• Alter: < 6, 6 bis <12 Jahre • Schweregrad: mild, mittelschwer, schwer • Geschlecht: Männlich, Weiblich • Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt: < 9, ≥ 9			• Alter 1: < 18, ≥ 18 Jahre • Alter 2: < 65, ≥ 65 Jahre • Schweregrad: mild, mittelschwer, schwer • Geschlecht: Männlich, Weiblich

Direkt vergleichende Studien (RCT)

Aufgrund der geringen Anzahl Patienten in der HAVEN 1, wurden einzelne Subgruppen entsprechend der Kriterien des IQWiG rekategorisiert oder nicht dargestellt. In Tabelle 4-10 sind alle Subgruppen aufgeführt, die für den RCT-Vergleich präspezifiziert waren oder zusätzlich durchgeführt werden sollten. Zudem sind die Subgruppen gelistet, die rekategorisiert oder nicht dargestellt werden.

Die Subgruppen Alter 1 (≥ 65 Jahre: Arm A_{Emi} (n = 1); Arm $B_{Kontrolle}$ (n = 1)), Alter 2 (< 18 Jahre: Arm A_{Emi} (n = 4); Arm $B_{Kontrolle}$ n = 2) und Schweregrad der Hämophilie A („mild“/ “mittelschwer“: Arm A_{Emi} (n = 4); Arm $B_{Kontrolle}$: alle Patienten mit schwerer Hämophilie A) werden aufgrund der geringen Anzahl Patienten in den Kategorien nicht dargestellt. Um mindestens zehn Patienten bzw. Ereignisse in den Kategorien der Subgruppe Rasse/Ethnie (Arm A_{Emi}: kaukasisch (n = 21), asiatisch (n = 10), andere (n = 0), unbekannt (n = 4); Arm $B_{Kontrolle}$: kaukasisch (n = 10), asiatisch (n = 3), andere (n = 1), unbekannt (n = 4)) vorweisen zu können, wurde diese rekategorisiert. Für die Responderanalysen der EQ-5D-VAS werden nur die Subgruppen Rasse/Ethnie, Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt und Anzahl Zielgelenke dargestellt. In allen anderen Subgruppenanalysen wurden in den einzelnen Kategorien für diesen Endpunkt jeweils weniger als zehn Ereignisse beobachtet. Für die Verträglichkeitsanalysen werden nur Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE dargestellt. Für alle weiteren Endpunkte wurden in allen Subgruppen weniger als zehn Ereignisse beobachtet.

Für die direkt vergleichende Studie (RCT) wurde ein Pooling auf Ebene der im Studienprotokoll präspezifizierten geografischen Region (Asien, USA, Westeuropa, andere) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt waren und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist (siehe Tabelle 4-11).

Tabelle 4-11: Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen in HAVEN 1 in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten

Kategorie	Zentrum			Länder			Geografische Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
Gesamt	29	100	100	14	100	100	4	100	100
< 10 Pat./Arm	29	100	100	13	93	74	0	0	0
≥ 10 Pat./Arm	0	0	0	1	7	26	4	100	100
Quelle: (25)									

Indirekter Vergleich

Für den indirekten Vergleich wird aufgrund der fehlenden Datenverfügbarkeit auf die Darstellung von Subgruppen verzichtet.

Nicht randomisierter Vergleich (intraindividueller Vergleich)

Für den intraindividuellen Vergleich wurden insgesamt drei Studien herangezogen. In der NIS (BH29768) erhielten Patienten mit einer Prophylaxe Bypassing-Präparate. Jugendliche und erwachsene Patienten wurden in der HAVEN 1 (BH29884) und Kinder in der HAVEN 2 (BH29992) mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt. In der NIS (BH29768) waren im Beobachtungsplan keine Subgruppen präspezifiziert. Daher wurden die Subgruppen, welche für die HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 präspezifiziert und in der NIS (BH29768) erhoben wurden, analysiert.

Intraindividueller Vergleich HAVEN 1 vs. NIS (BH29768)

Aufgrund des geringen Anteils älterer Patienten wurde für den intraindividuellen Vergleich zwischen HAVEN 1 und NIS (BH29768) die Subgruppenanalyse Alter 2 (≥ 65 Jahre (n = 1); < 65 Jahre (n = 17)) nicht durchgeführt. Aufgrund der geringen Fallzahl asiatischer und afroamerikanischer Patienten wurden die Subgruppen Rasse/Ethnie (kaukasisch (n = 13), asiatisch (n = 4), afroamerikanisch (n = 1)) und Region (Asien (n = 3), USA (n = 4), Westeuropa (n = 6), andere (n = 8)) rekategorisiert. Für die Verträglichkeitsanalysen werden nur Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE dargestellt. Bei allen anderen Endpunkten wurden weniger als zehn Ereignisse pro Subgruppe beobachtet.

Intraindividueller Vergleich HAVEN 2 vs. NIS (BH29768)

Aufgrund der geringen Patientenzahlen in einzelnen Kategorien werden für den intraindividuellen Vergleich zwischen HAVEN 2 und NIS (BH29768) die Subgruppen Alter (< 6 Jahre (n = 2), 6 bis < 12 Jahre (n = 11)) und Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt (≥ 9 (n = 1), < 9 (n = 12)) nicht dargestellt. Aufgrund der geringen Fallzahl wurde die Subgruppe Rasse/Ethnie (kaukasisch (n = 8), asiatisch (n = 3), afroamerikanisch (n = 1), andere (n = 1)) und Region (Asien (n = 3), USA (n = 2), Westeuropa (n = 8)) rekategorisiert. Für die Verträglichkeitsanalysen werden nur die Subgruppenanalysen für den Endpunkt UE dargestellt. Bei allen anderen Endpunkten wurden weniger als zehn Ereignisse pro Subgruppe beobachtet.

Für die intraindividuellen Vergleiche wurde ein Pooling auf Ebene der in den Studienprotokollen präspezifizierten geografischen Region (Asien, USA, Westeuropa, andere) durchgeführt, da viele kleine Zentren beteiligt waren und eine Regionsdefinition gewählt wurde, die nach medizinischen Überlegungen homogen im Hinblick auf die Behandlungseffekte ist (siehe Tabelle 4-12).

Tabelle 4-12: Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen der intraindividuellen Vergleiche in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten

Kategorie	Zentrum			Länder			Geografische Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
HAVEN 1 vs. NIS (BH29768)									
Gesamt	11	100	100	7	100	100	2	100	100
< 10 Pat./Arm	11	100	100	7	100	100	1	67	100
≥ 10 Pat./Arm	0	0	0	0	0	0	1	33	100

Kategorie	Zentrum			Länder			Geografische Region		
	n	**%**	**%** randomisierter Patienten	**n**	**%**	**%** randomisierter Patienten	**n**	**%**	**%** randomisierter Patienten
HAVEN 2 vs. NIS (BH29768)									
Gesamt	6	100	100	5	100	100	2	100	100
< 10 Pat./Arm	6	100	100	5	100	100	1	62	100
≥ 10 Pat./Arm	0	0	0	0	0	0	1	38	0
Quelle: (26, 27)									

Weitere Untersuchungen

Historischer Vergleich

Der historische Vergleich (Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten) ist eine ergänzende Analyse. Daher werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

Deskriptive Darstellung

Die deskriptive Darstellung (Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D aus der HAVEN 1; HAVEN 2) ist eine ergänzende Analyse. Daher werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Nicht adjustierte indirekte Vergleiche (d. h. Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator) stellen dabei keine valide Analysemethode dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich[7]. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“[8], „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“[9] oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“[10], sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem

[7] *Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-148.*
[8] *Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.*
[9] *Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.*
[10] *Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. Stat Methods Med Res 2008;17(3): 279-301.*

Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist[11].

Da das Ergebnis eines indirekten Vergleichs maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen kann, ist die Wahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren zu begründen. Dies gilt insbesondere dann, wenn eine Beschränkung auf ein oder mehrere Brückenkomparatoren vorgenommen wird, obwohl Daten zu anderen Therapieoptionen, die ebenfalls als Brückenkomparatoren in Frage kommen, vorliegen.

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen[12].

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

- *Benennung des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren und Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayesianischen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms 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.*

[11] *B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boulkhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*
[12] *Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. BMJ 2009; 338: b1147.*

Emicizumab wird im randomisierten kontrollierten Vergleich einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten gegenübergestellt. Um einen Vergleich gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) darzustellen, wurde ein adjustierter indirekter Vergleich durchgeführt. Dafür geeignete Studien wurden über eine systematische Literaturrecherche identifiziert (9, 10).

Methodik

Für den adjustierten indirekten Vergleich wurde die von Bucher et al. 1997 entwickelte Methode verwendet (28). Bucher et al. stellten einen adjustierten indirekten Vergleich der Größenordnung von Behandlungseffekten vor, bei der die Randomisierung der ursprünglichen Behandlungsgruppen erhalten bleibt. Benötigt werden für jeden zu vergleichenden Endpunkt der Effektschätzer und das KI der beiden eingeschlossenen Studien. Die Kontroll-Arme der Studien müssen die gleiche Behandlung enthalten (Brückenkomparator).

Formal kann der durchgeführte indirekte Vergleich wie folgt dargestellt werden:

$$\psi_A \text{ bzw. } \psi_B \qquad \text{(i)}$$

bezeichnen den geschätzten Effekt (Mittelwertunterschied oder logarithmiertes OR, bzw. relatives Risiko oder Hazard Ratio) zwischen Produkt A und dem Brückenkomparator bzw. zwischen Produkt B und dem Brückenkomparator. Der Effekt für den Vergleich Produkt A vs. B kann dann durch

$$\psi_{AB}=\psi_A - \psi_B \qquad \text{(ii)}$$

geschätzt werden. Die zugehörige Varianz beträgt

$$\text{Var}(\psi_{AB})=\text{Var}(\psi_A) + \text{Var}(\psi_B) \qquad \text{(iii)}$$

so dass ein (1 - α)-KI für ψ_{AB} dargestellt werden kann als

$$\psi_{AB} \pm z_{1-\alpha/2} \sqrt{\text{Var}(\psi_{AB})} \qquad \text{(iv)}$$

wobei $z_{1-\alpha/2}$ das (1-α/2)-Quantil der Standard-Normalverteilung bezeichnet. Im Falle eines binären Endpunktes ergibt sich mit dieser Formel ein KI für die log-OR, bzw. für das logarithmierte relative Risiko. Mithilfe der exp-Funktion wird daraus ein KI für die OR bzw. für das relative Risiko erzeugt.

Die Berechnung beruht auf der Annahme, dass der Logarithmus der Effektgröße von Medikament A vs. B gleich der Differenz der Logarithmen der Effekte zwischen A vs. C und B vs. C ist. Dies gilt unabhängig von der untersuchten Effektgröße. Die Basisannahme des Modells von Bucher et al. ist, dass die relative Effektivität einer Behandlung in allen Studien des adjustierten indirekten Vergleiches identisch ist.

In dem indirekten adjustierten Vergleich wurde die Prophylaxe mit Emicizumab mit einer Prophylaxe mit FVIII-Bypassing-Präparaten (aPCC; FEIBA NF) verglichen. Als Brücken-

komparator wurde eine Bedarfsbehandlung mit einem in Deutschland für die Bedarfsbehandlung zugelassenen Bypassing-Präparat (aPCC (FEIBA NF), rekombinante Faktor VIIa-Präparate) verwendet.

Homogenität

Die HAVEN 1 und die Pro-FEIBA- bzw. PROOF-Studie sind die einzigen für den Vergleich identifizierten und verfügbaren Quellen (9, 10, 29). Aufgrund des unterschiedlichen Studiendesigns sind keine Metaanalysen möglich, um Effektschätzer zusammenzufassen. Insofern entfallen weitere Prüfungen zu Konsistenz und Homogenität**.**

Konsistenz zwischen den Ergebnissen direkter und indirekter Vergleiche

Innerhalb des vorliegenden Dossiers waren alle Ergebnisse der Vergleiche zwischen Emicizumab-Prophylaxe und einer Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) in allen Endpunkten konsistent.

Verwendete Software/Code des Computerprogramms

Der indirekte Vergleich wurde gemäß (i) – (iv) in SAS® (Version 9.4) berechnet.

Sensitivitätsanalysen

Alle adjustierten indirekten Vergleiche werden als gleichberechtigt angesehen und es werden keine Sensitivitätsanalysen dargestellt.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

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

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

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

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit Emicizumab

Vergleichstherapie	**(A) Prophylaxe**		**(B) Bedarfsbehandlung**
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	Intraindividueller Vergleich	Intraindividueller Vergleich	**RCT**
		Adjustierter indirekter Vergleich	
		Historischer Vergleich	

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit Emicizumab

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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-13: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Emicizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
BH29884 (HAVEN 1)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A_{Emi}: Emicizumab-Prophylaxe** Arm $B_{Kontrolle}$: Keine Prophylaxe
*Beobachtungsdauer pro Patient **Vorbehandlung: Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

In Tabelle 4-13 sind alle RCTs für Emicizumab gelistet, die im Anwendungsgebiet „Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern“ geplant, laufend oder durchgeführt worden sind. Stand der Informationen ist der 06.02.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-14: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Emicizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

sichteten 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.

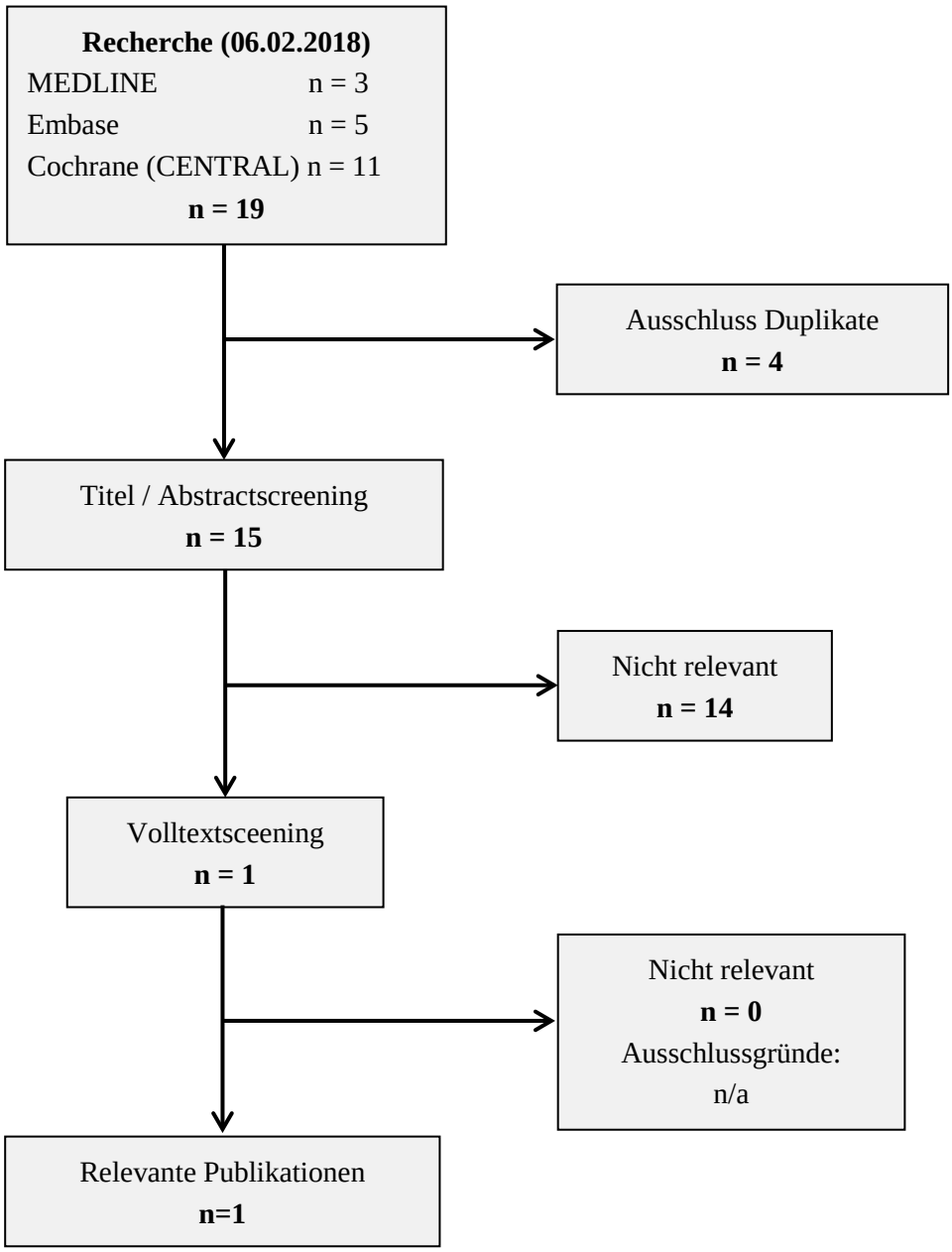


Abbildung 2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach RCT mit Emicizumab

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT mit Emicizumab wurde entsprechend der IQWiG-Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL am 06.02.2018 durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 2 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT. Die Selektion der relevanten Studien entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine Publikation als potenziell relevant bewertet, im Volltext gesichtet und abschließend als relevant eingestuft. Diese Publikation ist der Zulassungsstudie HAVEN 1 (BH29884) zuzuordnen (29).

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-13) 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 4-15: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Emicizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
HAVEN 1 (BH29884)	clinicaltrials.gov (30); WHO ICTRP (31, 32); EU-CTR (33); PharmNet.Bund (34);	ja	ja (29)	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCTs mit Emicizumab wurde am 06.02.2018 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche konnte insgesamt eine relevante Studie identifiziert werden (siehe Tabelle 4-15), die in allen vier Studienregistern gelistet ist. Im Studienregister WHO ICTRP liegen für die relevante Studie zwei Einträge vor. Somit ergibt sich eine Trefferzahl von fünf.

4.3.1.1.4 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 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-16: Studienpool – RCT mit Emicizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung von Emicizumab (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	nein	ja (35)	ja clinicaltrials.gov: NCT02622321 (30)	ja (29)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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

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

Tabelle 4-17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Emicizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HAVEN 1 (BH29884)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Arm A_{Emi} (n = 35) Arm $B_{Kontrolle}$ (n = 18)	RCT-Teil: 6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	29 Studienzentren in 14 Ländern: Australien (1), Costa Rica (1), Frankreich (2), Deutschland (1), Großbritannien (1), Italien (1), Japan (5), Neuseeland (1), Polen (3), Spanien (3), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (1), USA (7) Studienzeitraum: Studienbeginn: 11/2015 Geplantes Studienende: 08/2018	Primärer Endpunkt: ABR (behandelte Blutungen) Sekundäre Endpunkte: • ABR (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Reduktion der Anzahl an Blutungen (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; **Quelle**: (35, 25)

Tabelle 4-18: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Emicizumab

Studie	Arm $B_{Kontrolle}$	Arm A_{Emi}	Vorbehandlung
HAVEN 1 (BH29884)	Keine Prophylaxe: Keine Prophylaxe aber weiterführende Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	Emicizumab: Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Tabelle 4-19: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Emicizumab

	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	Arm A_{Emi} N = 35
Geschlecht		
Männlich, n (%)	18 (100)	35 (100)
Alter (Jahre)		
Mittelwert (SD)	37,2 (13,7)	35,8 (13,9)
Median	35,5	38,0
Min – Max	13 – 65	12 – 68
Gewicht (kg)		
Mittelwert (SD)	81,64 (23,61)	75,86 (18,31)
Median	79,45	72,00
Min – Max	55,9 – 156,3	51,1 – 131,2
Ethnie (Anzahl; %)		
Amerikanische Ureinwohner	0	0
Asiatisch	3 (16,7)	10 (28,6)
Schwarz/Afroamerikanisch	4 (22,2)	4 (11,4)
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	1 (5,6)	0
Kaukasisch	10 (55,6)	21 (60,0)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)		
Mild	0	2 (5,7)
Mittelschwer	0	2 (5,7)
Schwer	18 (100,0)	31 (88,6)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)		
n	17	34
Mittelwert (SD)	306,28 (183,83)	276,45 (164,87)
Median	302,52	258,33
Min – Max	49,7 – 578,9	16,3 – 548,2
n	17	34
< 24 Monate	0	3 (8,8 %)
24 – < 48 Monate	0	0
48 – < 72 Monate	3 (17,6 %)	1 (2,9 %)
≥ 72 Monate	14 (82,4 %)	30 (88,2 %)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)		
n	16	32
Mittelwert (SD)	706,8 (1450,0)	288,9 (472,8)
Median	102,0	84,5
Min – Max	18 – 4500	5 – 1570
< 5 BE	0	0
≥ 5 BE	16 (88,9 %)	32 (91,4 %)
Unbekannt	2 (11,1 %)	3 (8,6 %)
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)		
Ja	7 (38,9)	14 (40,0)
Nein	11 (61,1)	21 (60,0)

	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)		
n	3	6
Mittelwert (SD)	7,97 (5,09)	9,37 (10,37)
Median	9,01	3,97
Min – Max	2,4 – 12,5	1,2 – 23,1
< 2 Jahre	0	2 (5,7 %)
2 – 5 Jahre	1 (5,6 %)	2 (5,7 %)
> 5 Jahre	2 (11,1 %)	2 (5,7 %)
Unbekannt	15 (83,3 %)	29 (82,9 %)
Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)		
Prothrombinkomplex-Konzentrat	13 (72,2)	27 (77,1)
Rekombinanter Faktor VIIa	17 (94,4)	22 (62,9)
Faktor VIII	0	1 (2,9)
Andere	0	1 (2,9)
Grund für keine prophylaktische Behandlung (Anzahl; %)*		
Verfügbarkeit	6 (33,3)	10 (28,6)
Preis / Rückerstattung	6 (33,3)	9 (25,7)
Verträglichkeit / UE	4 (22,2)	2 (5,7)
Wirksamkeit	7 (38,9)	6 (17,1)
Infusionshäufigkeit / Halbwertszeit	5 (27,8)	8 (22,9)
Patientenwunsch	9 (50,0)	11 (31,4)
Venenzugang	5 (27,8)	9 (25,7)
Andere	4 (22,2)	10 (28,6)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt		
Mittelwert (SD)	16,3 (13,6)	15,7 (12,3)
Median	9,5	12,0
Min – Max	6 – 50	6 – 54
< 9	5 (27,8 %)	11 (31,4 %)
≥ 9	13 (72,2 %)	24 (68,6 %)
Zielgelenke vor Studieneintritt		
Mittelwert (SD)	2,4 (2,3)	1,4 (1,1)
Median	2,0	2,0
Min – Max	0 – 7	0 – 4
Kein Zielgelenk	5 (27,8 %)	10 (28,6 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	13 (72,2 %)	25 (71,4 %)
1 Gelenk	3 (23,1 %)	7 (28,0 %)
> 1 Gelenk	10 (76,9 %)	18 (72,0 %)

*Mehrfachnennung möglich
Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheit; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind, wenn abweichend von N; SD: Standardabweichung; ITI: Immuntoleranz-Induktion; **Quelle**: (35)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

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

Studiendesign

Bei der HAVEN 1 (BH29884) handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Das Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Emicizumab in einem prophylaktischen Therapieregime bezüglich Wirksamkeit, sowie Untersuchung von Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern, die zuvor episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt waren (Bedarfsbehandlung), wurden nach der Anzahl an Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (< 9 oder ≥ 9 Blutungen) stratifiziert und im Verhältnis 2:1 in einen der beiden Arme randomisiert: Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) oder keine Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten; Arm $B_{Kontrolle}$).

Zusätzlich enthält die Studie zwei weitere, nicht-randomisierte Arme, in denen Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden: Patienten vormals unter Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (Arm C) und Patienten vormals entweder unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die vor Abschluss der Rekrutierung nicht mehr in die Arme A oder B bzw. C eingeschlossen werden konnten (Arm D). Die nicht-randomisierten Arme C und D werden unter Abschnitt 4.3.2.3 („Weitere Untersuchungen“) detailliert beschrieben. Das Studiendesign ist in Abbildung 3 dargestellt.

Die gesamte Studienlaufzeit beträgt ungefähr 108 Wochen; der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde nach 24 Wochen erhoben. Das Studienende ist erreicht, sobald der letzte Patient die letzte Studienvisite abgeschlossen hat. Dieser Zeitpunkt ist folgendermaßen definiert:

- Der Patient wurde mindestens 24 Wochen mit Emicizumab behandelt und anschließend im Rahmen einer Weiterbeobachtung mit Emicizumab oder einem anderen Präparat zur Behandlung der Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern weiterbehandelt;

oder

- Der Patient hat die Safety-Follow-up-Visite 24 Wochen nach Ende der Emicizumab-Behandlung absolviert;

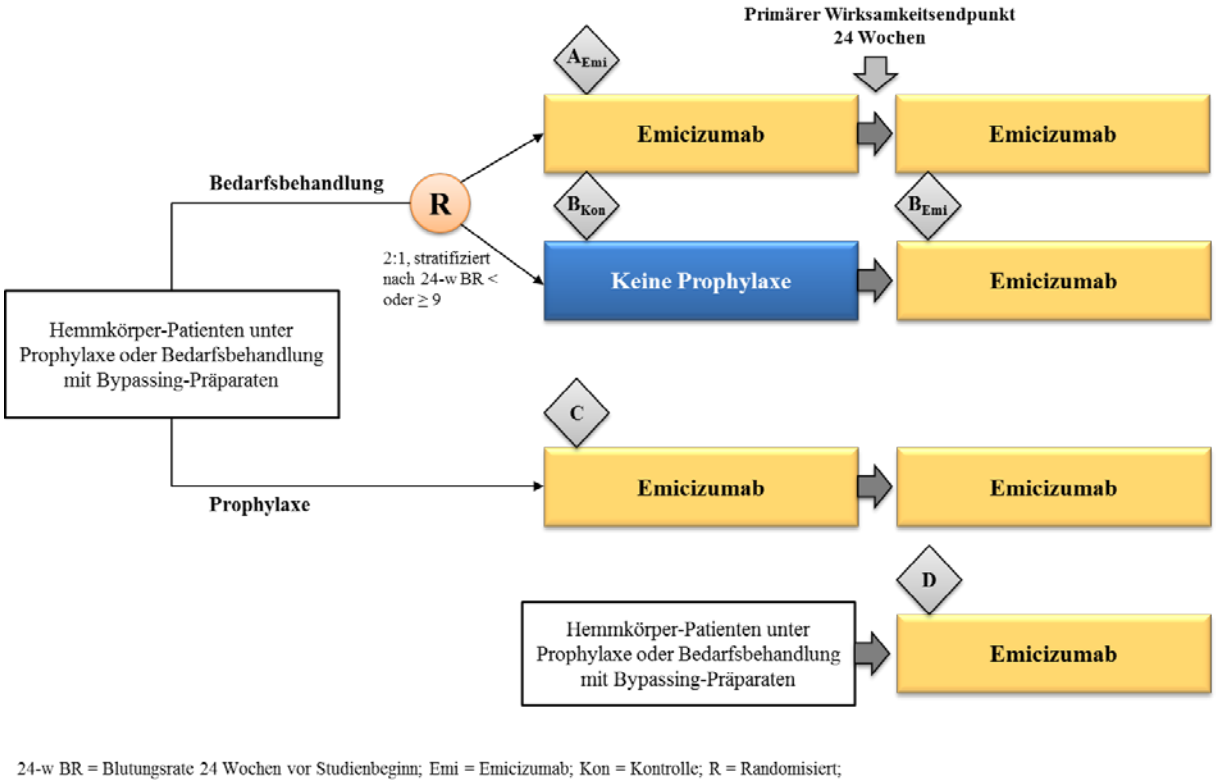
oder

- Der Patient hat die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zurückgezogen;

oder

- Der Patient ist „lost-to-follow-up“.

Patienten in Arm $B_{Kontrolle}$ konnten nach 24 Wochen in der Studie auf eine Prophylaxe mit Emicizumab wechseln. Dadurch entstanden für Arm B zwei Studienperioden: „Keine Prophylaxe“-Periode für die ersten 24 Wochen in der Studie (Arm $B_{Kontrolle}$; blaue Box siehe Abbildung 3), gefolgt von einer „Emicizumab-Prophylaxe“-Periode (Arm B_{Emi}; gelbe Box siehe Abbildung 3). Um Cross-Over-Effekte zu vermeiden, wurden für den RCT-Teil der HAVEN 1 alle Endpunkte nach 24 Wochen ausgewertet.



24-w BR = Blutungsrate 24 Wochen vor Studienbeginn; Emi = Emicizumab; Kon = Kontrolle; R = Randomisiert;

Abbildung 3: Übersicht Studiendesign HAVEN 1 (BH29884)

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre) und erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Hämophilie A mit einer dokumentierten starken FVIII-Hemmkörperentwicklung („hochtitriger Hemmkörper"; ≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden die Patienten für den randomisierten Vergleich der Arme A und B episodisch, d. h. beim Auftreten einer Blutung, mit Bypassing-Präparaten behandelt.

Intervention

Patienten in Arm A_{Emi} erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab, bestehend aus einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis) für die verbleibende Studienlaufzeit. Emicizumab wurde als subkutane Injektion (Bauch, Oberarm oder Oberschenkel, je nach Wunsch des Patienten) verabreicht.

Patienten in Arm $B_{Kontrolle}$ erhielten keine Prophylaxe (für die ersten 24 Wochen), sondern führten ihre Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten fort.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die ABR behandelter Blutungen. Eine Blutung wurde als behandelte Blutung betrachtet, wenn diese direkt im Anschluss (d. h. ohne Zwischenblutung) mit einer

hämostaseologischen Therapie/Medikation behandelt wurde, unabhängig von der Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung.

Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden im Regelfall als Paar betrachtet (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutung zugeordnet), mit folgender Ausnahme: im Falle von mehreren Blutungen an einem Tag galt die nachfolgende Behandlung für jede einzelne Blutung (welche jedoch als separate Blutungen gezählt wurden).

Laut der adaptieren Definition für eine Blutung der International Society on Thrombosis and Hemostatis (ISTH) wurden zwei Blutungen der gleichen Art (z. B. Gelenksblutung, Muskelblutung oder andere) an derselben anatomischen Lokalisation als eine Blutung betrachtet, sofern die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden (72-Stunden-Regel) nach der vorhergehenden Behandlung der ersten Blutung auftrat (36). Die letzte Behandlung wurde definiert als die letzte Behandlung, bevor eine neue Blutung auftrat, entweder an derselben oder an einer anderen Stelle.

Sekundäre und exploratorische Endpunkte sind:

- ABR aller Blutungsepisoden (behandelt und unbehandelt)
- ABR, behandelte Gelenkblutungen
- ABR, behandelte Zielgelenkblutungen
- ABR, behandelte Spontanblutungen
- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haem-A-QoL, Haemo-QoL-SF)
- Verträglichkeit
- Abwesenheitstage von Schule/Beruf
- Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen
- Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter

Datenschnitte

1. Datenschnitt (10/2016)

Der Datenschnitt 2016 erfolgte, nachdem alle randomisierten Patienten in Arm A_{Emi} und Arm $B_{Kontrolle}$ 24 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden (Analysezeitpunkt des primären Endpunkts). Zu diesem Zeitpunkt waren noch nicht alle Patienten in Arm C und Arm D 24 Wochen in der Studie behandelt. Alle verfügbaren Daten dieser Patienten wurden zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes ebenfalls analysiert, sollten jedoch aufgrund der geringen Follow-Up-Zeit einiger Patienten mit Vorsicht interpretiert werden.

2. Datenschnitt (11/2017)

Der zweite präspezifizierte Datenschnitt beinhaltet Analysen für alle Patienten in Arm C und D über den prädefinierten Beobachtungszeitraum von 24 Wochen sowie zusätzliche Daten für die Patienten aus Arm B (n = 18), die nach 24 Wochen Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) (Arm $B_{Kontrolle}$) auf Emicizumab-Prophylaxe umgestellt wurden (Arm B_{Emi}).

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die HAVEN 1 bildet die wesentlichen Aspekte des deutschen Versorgungskontexts mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab. Zu berücksichtigen sind in dieser Situation zwei unterschiedliche therapeutische Ansätze: die Bedarfsbehandlung und die prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten. Diese Ansätze werden je in etwa der Hälfte der Patienten in Deutschland verfolgt (37). Eine Therapie mit FVIII in höherer Dosis wurde laut Protokoll nicht ausgeschlossen, war jedoch bei keinem Patienten eine Option für eine alleinige Therapie, da ausschließlich Patienten mit hohem historischen Hemmkörper-Titer in die Studie eingeschlossen wurden. Damit ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Emicizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig*
*endpunktspezifisch							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein Interactive-Response-System (IxRS). Durch die zentrale Gruppenzuteilung blieb dem Prüfarzt die Behandlung bis zum

Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt. Die Studie war nicht verblindet und den Patienten und behandelnden Personen war die Gruppenzuteilung bekannt. Eine Verblindung hätte in diesem Fall ein Double-Dummy-Design mit Placebo-Infusionen und -Injektionen erforderlich gemacht, welches aufgrund der Anzahl und Intervalle mit unzumutbaren Belastungen für den Patienten einhergegangen wäre.

Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP/Protokoll ausgewertet (38). Daher liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden für die Studie nicht identifiziert. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft. Durch die fehlende Verblindung besteht auf Endpunktebene dennoch grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, welches sich je nach Endpunkt unterscheiden kann. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Emicizumab

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit / Verträglichkeit
		Blutungsrate	Gesundheitszustand		
HAVEN 1 (BH29884)	Nicht zutreffend	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

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

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

– Ergebnisse der ITT-Analyse
– Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
– 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

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden.

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 ABR aller Blutungsepisoden – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden basiert auf einer Analyse. Sensitivitätsanalysen oder ergänzende Analysen wurden für diesen Endpunkt nicht durchgeführt. **Analyse:** • ABR aller Blutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Definition und Instrument**: Die Definition von allen Blutungsepisoden umfasst sowohl Blutungen, die behandelt wurden als auch solche, die unbehandelt blieben. In dieser Definition sind alle Blutungen eingeschlossen, ungeachtet der Behandlung mit Gerinnungsfaktoren, mit der Ausnahme von Blutungen, die auf eine Operation oder einen anderen Eingriff zurückzuführen waren. Diese sind in allen Blutungsepisoden nicht enthalten. Der Definition von behandelten Blutungsepisoden erfüllt die adaptierten ISTH-Kriterien (36) sowie die 72-Stunden-Regel, wie im Folgenden beschrieben: • Ein Ereignis wird als Blutung angesehen, sollten bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. • Eine Blutung beginnt mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endet 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinander liegen, als eine Blutung betrachtet). • Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wird als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen. • Jede Blutung an einer anderen Stelle wird als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Injektion. Für nicht-behandelte Blutungsepisoden (die vor Aufnahme einer nachfolgenden Blutung nicht mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden) wurde die 72-Stunden-Regel so umgesetzt, dass eine behandlungsfreie Zeitspanne von 72 Stunden nach Eintreten der Blutung berechnet wurde. Schwerwiegende Hämarthrosen sind unter Verträglichkeit gelistet. Angaben zur Blutung wurden vom Patienten mittels des Bleed/Medication Questionnaires (BMQ) auf einem mobilen Handgerät erfasst. Das mobile Handgerät und entsprechende Anleitungen zum Ausfüllen der Fragebögen wurden von Mitarbeitern des Prüfzentrums gestellt. Patienten wurden angewiesen, alle Blutungen, einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation und Symptome zum Zeitpunkt des Auftretens einzutragen. Sollte ein Patient im Laufe einer Woche keine Blutung haben, so musste dies durch Einloggen in das Handgerät und Ausfüllen des Fragebogens bestätigt werden. Patienten war es erlaubt, Daten zu Blutungen für die vorangegangenen sieben Tage (einschließlich des Tages, an dem der Eintrag gemacht wurde) retrospektiv einzutragen. Dieses retrospektive Dateneingabefenster wurde im Hinblick auf Erinnerungsverzerrung als vertretbar betrachtet, und wurde insbesondere zur Optimierung der Vollständigkeit der Datenerhebung hinzugefügt. Sollte der Patient aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sein, Daten einzutragen, so wurde dies vom Prüfarzt mittels eines webbasierten Dateneingabesystems durchgeführt (keine retrospektive Dateneingabe möglich). Symptome von Gelenk- und Muskelblutungen wurden in diesem Fall nicht erhoben, da der Patient möglicherweise nicht in der Lage war, sich an diese zuverlässig zu erinnern. Nach Eingabe wurden die Daten automatisch an eine zentralisierte Lieferantendatenbank übermittelt. Die Eingaben des Patienten seit der letzten Visite wurden vom Prüfarzt bei der darauffolgenden Visite auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle acht Tage. **Imputation und Zensierung:** Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht 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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR aller Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Blutungsraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells analysiert. Um eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die individuelle Beobachtungszeit (Tag der Randomisierung bis Tag der Visite zu Woche 24 oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen.

Blutungen wurden von den Patienten über ein mobiles elektronisches Handgerät mit dem validierten Fragebogen BMQ erfasst, welcher nach den Richtlinien der FDA (Food and Drug Administration) für die elektronische Aufzeichnung von Daten (21 Code of Federal Regulations, Part 11 (39, 40)) entwickelt wurde. Somit wurde eine sichere und akkurate Erhebung der Daten ermöglicht. Die Patienten wurden zum Umgang mit dem mobilen Handgerät geschult. Die Art der Blutungen wurde anhand von klar definierten Regeln/Kriterien (36), die vorab im Protokoll spezifiziert wurden (38), objektiv erhoben und ausgewertet. Die Erhebung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden für den Endpunkt nicht identifiziert.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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.

Hauptanalyse

ABR aller Blutungsepisoden

Tabelle 4-24: ABR aller Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**
Alle Blutungsepisoden		
ABR [95 % KI]	30,79 [18,52; 51,20]	6,05 [3,99; 9,17]
ABR-Verhältnis	0,20	
95 % KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,10; 0,38	
p-Wert	< 0,0001	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (41)

In der Analyse des primären Endpunktes der HAVEN 1 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden unter einer Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm $B_{Kontrolle}$). Die ABR aller Blutungsepisoden wurde um 80 % reduziert (ABR-Verhältnis: 0,20 [95 % KI: 0,10; 0,38]; p-Wert < 0,0001).

Sensitivitäts-/ergänzende Analysen

Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen für diesen Endpunkt durchgeführt.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.1.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – RCT

Tabelle 4-25: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden basiert auf einer Hauptanalyse und fünf Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen. **Hauptanalyse:** • ABR behandelter Blutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Ergänzende Analysen:** • ABR behandelter Blutungsepisoden nach Art (basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell): o Behandelte Spontanblutungsepisoden o Behandelte traumatische Blutungsepisoden o Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs **Definition und Instrument:** Eine behandelte Blutung wurde folgendermaßen definiert (adaptiert von Standardkriterien des ISTH) (36): • Ein Ereignis wird als Blutung angesehen, sollten bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. • Eine Blutung beginnt mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endet 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinander liegen, als eine Blutung betrachtet). • Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wird als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen. • Jede Blutung an einer anderen Stelle wird als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Injektion. Behandelte Blutungsepisoden wurden zusätzlich nach Blutungsstelle und -typ ausgewertet: • Spontanblutung: Blutung ohne beeinflussenden Faktor wie z. B. ein eindeutiges Trauma, vorangehende „belastende“ Tätigkeit, „Überbeanspruchung“, oder ein Eingriff/Operation. Was unter „belastend“ und „Überbeanspruchung“ verstanden wird, liegt im Ermessen des Patienten. • Traumatische Blutungen: Blutung mit bekannter oder anzunehmender Ursache, z. B. Blutungen mit vorangegangenen Verletzungen, wurden als traumatisch eingestuft. • Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs: z. B. Hämatome als Folge von Operationen oder invasiven Eingriffen (z. B. Zahnextraktionen, Venenpunktion oder subkutane Medikamentengabe, etc.) oder invasiven diagnostischen Eingriffen (z. B. Lumbalpunktion, Endoskopie mit Biopsie, etc.) werden nicht als Blutung gezählt, sondern werden mittels des BMQ erfasst. Die ABR für Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden werden als separater Endpunkt ausgewertet und im entsprechenden Abschnitt näher definiert. Angaben zur Blutung wurden vom Patienten mittels des BMQ auf einem mobilen Handgerät erfasst. Das mobile Handgerät und entsprechende Anleitungen zum Ausfüllen der Fragebögen wurden von Mitarbeitern des Prüfzentrums gestellt. Patienten wurden angewiesen, alle Blutungen, einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation und Symptome zum Zeitpunkt des Auftretens einzutragen. Sollte ein Patient im Laufe einer Woche keine Blutung haben, so musste dies durch Einloggen in das Handgerät und Ausfüllen des Fragebogens bestätigt werden. Patienten war es erlaubt, Daten zu Blutungen für die vorangegangenen sieben Tage (einschließlich des Tages, an dem der Eintrag gemacht wurde) retrospektiv einzutragen. Dieses retrospektive Dateneingabefenster wurde im Hinblick auf Erinnerungsverzerrung als vertretbar betrachtet und wurde insbesondere zur Optimierung der Vollständigkeit der Datenerhebung hinzugefügt. Sollte der Patient aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sein, Daten einzutragen, so wurde dies vom Prüfarzt mittels eines webbasierten Dateneingabesystems durchgeführt (keine retrospektive Dateneingabe möglich).

	Symptome von Gelenk- und Muskelblutungen wurden in diesem Fall nicht erhoben, da der Patient möglicherweise nicht in der Lage war, sich an diese zuverlässig zu erinnern. Nach Eingabe wurden die Daten automatisch an eine zentralisierte Lieferantendatenbank übermittelt. Die Eingaben des Patienten seit der letzten Visite wurden vom Prüfarzt bei der darauffolgenden Visite auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage. **Imputation und Zensierung:** Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht 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 4-26: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Es gibt keinen Unterschied in der Erhebung, sondern lediglich in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten. Diese waren nach klaren Kriterien, die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, definiert und können somit objektiv ausgewertet werden.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden für den Endpunkt nicht identifiziert.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt niedrig eingestuft.

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.

Hauptanalyse

ABR behandelter Blutungsepisoden

Tabelle 4-27: ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	26,23 [14,26; 48,25]	3,22 [1,91; 5,43]
ABR-Verhältnis	0,12	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,06; 0,27	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (41)		

Es zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der ABR behandelter Blutungsepisoden unter einer Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm $B_{Kontrolle}$). Die ABR behandelter Blutungsepisoden wurde um 88 % reduziert (ABR-Verhältnis: 0,12 [0,06; 0,27]; p-Wert < 0,0001).

Ergänzende Analysen

ABR behandelter Blutungsepisoden nach Art

Tabelle 4-28: ABR behandelter Blutungsepisoden nach Art aus RCT mit Emicizumab

	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**
Spontanblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	18,10 [11,17; 29,33]	1,33 [0,79; 2,26]
ABR-Verhältnis	0,07	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,04; 0,15	
p-Wert	< 0,0001	
Traumatische Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	8,48 [3,44; 20,87]	1,82 [0,86; 3,84]
ABR-Verhältnis	0,21	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,07; 0,69	
p-Wert	0,0099	
Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs		
ABR [95% KI]	0,62 [0,09; 4,42]	0,19 [0,04; 0,94]
ABR-Verhältnis	0,31	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,03; 3,90	
p-Wert	0,3666	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (41)

Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) reduziert im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm $B_{Kontrolle}$) signifikant die ABR der behandelten Spontanblutungsepisoden (ABR-Verhältnis: 0,07 [0,04; 0,15]; p-Wert < 0,0001) sowie der behandelten traumatischen Blutungsepisoden (ABR-Verhältnis: 0,21 [0,07; 0,69]; p-Wert = 0,0099). Die ABR wurde um 93 % bzw. 79 % reduziert.

Es wurde kein signifikanter Unterschied in den Raten der behandelten Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs festgestellt (ABR-Verhältnis: 0,31 [0,03; 3,90]; p-Wert = 0,3666). Unter Emicizumab hatten sechs Patienten insgesamt 23 Eingriffe, wobei es zu fünf behandelten Blutungsepisoden kam; im Bedarfsbehandlungsarm hatten vier Patienten insgesamt 13 Eingriffe, wobei es zu fünf behandelten Blutungsepisoden kam (42).

4.3.1.3.1.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – RCT

Tabelle 4-29: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden basiert auf einer Hauptanalyse und einer Sensitivitäts-/ergänzenden Analyse. **Hauptanalyse:** • ABR von Gelenkblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Ergänzende Analyse:** • ABR von Zielgelenkblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Definition und Instrument:** Folgende allgemeine Definition behandelter Blutungsepisoden wurde verwendet (adaptiert von Standardkriterien des ISTH) (36): • Ein Ereignis wird als Blutung angesehen, sollten bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. • Eine Blutung beginnt mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endet 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinander liegen, als eine Blutung betrachtet). • Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wird als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen. • Jede Blutung an einer anderen Stelle wird als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Injektion. Gelenkblutungen wurden definiert als ungewöhnliches Gefühl („Aura“) im betroffenen Gelenk in Kombination mit den folgenden Anzeichen: • Zunehmende Schwellung oder Wärme der Hautstellen über dem betroffenen Gelenk; • Zunehmender Schmerz; • Progressive Bewegungseinschränkung oder erschwerte Bewegung der Gliedmaßen im Vergleich zu Baseline; Ein Zielgelenk wurde folgendermaßen definiert: Große Gelenke (z. B. Hüfte, Ellbogen, Handgelenk, Schulter, Knie und Knöchel), in denen wiederholt Blutungen auftreten (≥ drei Blutungen in dasselbe Gelenk über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Studienbeginn) Angaben zur Blutung wurden vom Patienten mittels des BMQ auf einem mobilen Handgerät erfasst. Das mobile Handgerät und entsprechende Anleitungen zum Ausfüllen der Fragebögen wurden von Mitarbeitern des Prüfzentrums gestellt. Patienten wurden angewiesen, alle Blutungen, einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation und Symptome zum Zeitpunkt des Auftretens einzutragen. Sollte ein Patient im Laufe einer Woche keine Blutung haben, so musste dies durch Einloggen in das Handgerät und Ausfüllen des Fragebogens bestätigt werden. Patienten war es erlaubt, Daten zu Blutungen für die vorangegangenen sieben Tage (einschließlich des Tages, an dem der Eintrag gemacht wurde) retrospektiv einzutragen. Dieses retrospektive Dateneingabefenster wurde im Hinblick auf Erinnerungsverzerrung als vertretbar betrachtet und wurde insbesondere zur Optimierung der Vollständigkeit der Datenerhebung hinzugefügt. Sollte der Patient aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sein, Daten einzutragen, so wurde dies vom Prüfarzt mittels eines webbasierten Dateneingabesystems durchgeführt (keine retrospektive Dateneingabe möglich). Symptome von Gelenk- und Muskelblutungen wurden in diesem Fall nicht erhoben, da der Patient möglicherweise nicht in der Lage war, sich an diese zuverlässig zu erinnern. Nach Eingabe wurden die Daten automatisch an eine zentralisierte Lieferantendatenbank übermittelt. Die Eingaben des Patienten seit der letzten Visite wurden vom Prüfarzt bei der darauffolgenden Visite auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage. **Imputation und Zensierung:** Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18). Eine Imputation oder Zensierung erfolgte nicht.

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 4-30: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	Ja	ja	ja	niedrig

Es gibt keinen Unterschied in der Erhebung, sondern lediglich in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten. Diese waren nach klaren Kriterien, die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, definiert und können somit objektiv ausgewertet werden.

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden für den Endpunkt nicht identifiziert.

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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.

Hauptanalyse

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-31: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**
Gelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	8,14 [2,54; 26,08]	0,91 [0,33; 2,48]
ABR-Verhältnis	0,11	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,02; 0,52	
p-Wert	0,0052	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (41)		

Die Reduktion der ABR von Gelenksblutungsepisoden unter einer Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) ist im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm $B_{Kontrolle}$) statistisch signifikant. Die ABR von Gelenksblutungsepisoden wurde um 89 % reduziert (ABR-Verhältnis: 0,11 [0,02; 0,52]; p-Wert = 0,0052).

Ergänzende Analyse

ABR von Zielgelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-32: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**
Zielgelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	6,20 [2,11; 18,26]	0,31 [0,09; 1,00]
ABR-Verhältnis	0,05	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,01; 0,25	
p-Wert	0,0002	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (41)		

Die Reduktion der ABR von Zielgelenkblutungsepisoden unter einer Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) ist im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm $B_{Kontrolle}$) statistisch signifikant. Die ABR von Zielgelenkblutungsepisoden wurde um 95 % reduziert (ABR-Verhältnis: 0,05 [0,01; 0,25]; p-Wert = 0,0002).

4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-33: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt Gesundheitszustand basiert auf einer Hauptanalysen und zwei Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen. **Hauptanalyse:** • Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte **Sensitivitätsanalysen:** • Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte • ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 **Definition und Instrument:** Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mit dem European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) Fragebogen gemessen. Dabei handelt es sich um einen validen, generischen, patientenberichteten Lebensqualitätsfragebogen. Teil des EQ-5D ist die visuelle Analogskala (VAS) zur Untersuchung des aktuellen Gesundheitszustandes. Die VAS umfasst den Wertebereich von null (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) und erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands. Nach Pickard et al. 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung ab sieben bzw. 10 Punkten vor (15). Angaben zum Gesundheitszustand des Patienten wurden mittels eines elektronischen Handgeräts vom Patienten selbst erfasst. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses und alle vier Wochen. **Imputation:** Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18), für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde eine non-Responder Imputation vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-34: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Für alle Visiten nach Studienbeginn wurde auf Basis der beiden ITT-Populationen die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten der EQ-5D-VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-35).

Der Endpunkt wurde patientenberichtet und unverblindet erhoben. Daher wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der Items der EQ-5D-VAS insgesamt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-35 EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der HAVEN 1

Zeitpunkt	Arm $B_{Kontrolle}$			Arm A_{Emi}		
	Patienten in Studie n/N (%)	**Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**	**Patienten in Studie n/N (%)**	**Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**
Studienbeginn	18/18 (100,0)	18/18 (100,0)	16/18 (88,9)	35/35 (100,0)	33/35 (94,3)	29/35 (82,9)
Woche 25	18/18 (100,0)	16/18 (88,9)		31/35 (88,6)	30/35 (85,7)	

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Quelle**: (43)

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.

Hauptanalyse

Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte

Tabelle 4-36: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus RCT mit Emicizumab

Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Statistische Analysen**			
Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
5 / 18 (27,8)	16 / 35 (45,7)	0,18 [-0,09; 0,44]	2,19 [0,64; 7,47]	1,65 [0,72; 3,77]	0,2382

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (43)

Die Responderanalyse zur Verbesserung des Gesundheitszustandes wurde unter Anwendung der validierten MID (10 Punkte) für die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse der EQ-5D-VAS durchgeführt. Der Vergleich der Response-Raten zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Arm A_{Emi}, der aufgrund kleiner Patientenzahlen das Signifikanzniveau nicht erreicht (siehe Tabelle 4-36). Nahezu die Hälfte aller Emicizumab-behandelten Patienten hatte eine Verbesserung um klinisch bedeutsame 10 Punkte, gegenüber weniger als einem Drittel im Vergleichsarm.

Sensitivitätsanalysen

Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte

Tabelle 4-37: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte aus RCT mit Emicizumab

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi} N = 35**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
5 / 18 (27,8)	17 / 35 (48,6)	0,21 [-0,06; 0,47]	2,46 [0,72; 8,37]	1,75 [0,77; 3,97]	0,1812
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (43)					

Die Sensitivitätsanalyse wurde unter Anwendung der MID (7 Punkte) für die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse der EQ-5D-VAS durchgeführt. Der Vergleich der Response-Raten zeigt analog zur Hauptanalyse einen Vorteil zu Gunsten von Arm A_{Emi}, der aufgrund kleiner Patientenzahlen das Signifikanzniveau nicht erreicht (siehe Tabelle 4-36).

ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25

Tabelle 4-38: ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 aus RCT mit Emicizumab

Arm $B_{Kontrolle}$			Arm A_{Emi}			Behandlungseffekt
n/N	**MW (SD)**	**Veränderung MW (SE)**	**n/N**	**MW (SD)**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD [95% KI] p-Wert**
16 / 18	76,44 (15,67)	-0,35 (3,18)	29 / 31	83,80 (12,89)	9,37 (2,28)	9,72 [1,82; 17,62] 0,0171
Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, SD: Standardabweichung; **Quelle**: (43)						

In der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu Woche 25 wurde eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes durch die Emicizumab-Prophylaxe festgestellt (siehe Tabelle 4-38). Eine Übersicht der Mittelwerte der EQ-5D-VAS ist in Abbildung 4 dargestellt. Die Mittelwerte wurden anhand aller ausgefüllten Fragebögen der jeweiligen Visiten berechnet.

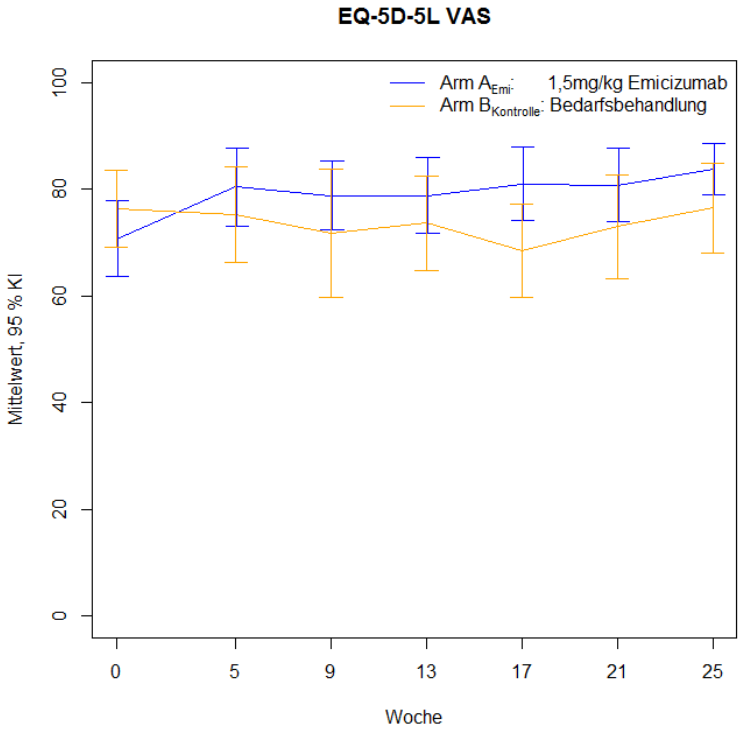


Abbildung 4: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 (43)

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-39: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität basiert auf zwei Hauptanalysen, zwei ergänzenden Analysen und einer Sensitivitätsanalyse. **Hauptanalyse:** • Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 7 Punkte • Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Aufgrund einer unzureichenden Anzahl jugendlicher Patienten, die in Arm A_{Emi} oder Arm $B_{Kontrolle}$ randomisiert wurden, wurden die präspezifizierten Endpunkte für den Haemo-QoL-SF nicht untersucht. Alle Analysen des Haemo-QoL-SF waren deskriptiv und werden im vorliegenden Dossier patientenindividuell dargestellt. **Ergänzende Analysen:** • Anteil Patienten mit Haem-A-QoL Verbesserung (entsprechend der jeweiligen MIDs, siehe unten) für die Haem-A-QoL-Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Sport & Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Umgang mit der Hämophilie“, „Einfluss der Behandlung“, „Gedanken über die Zukunft“, „Familienplanung“, „Beziehungen oder Partnerschaft“ • Haemo-QoL-SF: Patientenindividuelle Darstellung der Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“, „Umgang mit der Hämophilie“, „Einfluss der Behandlung“ **Sensitivitätsanalysen:** • ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL-Subscores (Dimensionen siehe oben) ab Baseline bis Woche 25 **Definition und Instrument:** Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Erwachsenen und Jugendlichen wurden die krankheitsspezifischen Fragebögen Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL-SF verwendet. Haem-A-QoL Der Haem-A-QoL Fragebogen besteht aus 46 Items, die zehn Dimensionen zugeordnet werden (körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung zu sich selbst, Sport und Freizeit, Arbeit und Schule, Umgang mit der Hämophilie, Einfluss der Behandlung, Gedanken über die Zukunft, Familienplanung, Beziehungen oder Partnerschaft) sowie einer Skala, die den Gesamtscore angibt. Die jeweiligen Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala („nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“) beantwortet. In den Bereichen „Einfluss der Hämophilie auf Sport und Freizeit“, „Einfluss der Hämophilie auf Arbeit und Schule“ und „Einfluss der Hämophilie auf die Familienplanung“ kann zusätzlich „nicht zutreffend“ angekreuzt werden. Die Subscores und der Gesamtscore werden zu einer Skala von null bis 100 transformiert, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität darstellen. Folgende Responderkriterien werden für den Haem-A-QoL verwendet:

Haem-A-QoL	Responderkriterium	Quelle
Gesamtscore	7 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (21)
Körperliche Gesundheit	10 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (21)
Gefühle	11 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)
Einstellung zu sich selbst	21 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)
Sport und Freizeit	10 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (21)
Arbeit und Schule	17 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)
Umgang mit der Hämophilie	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)
Behandlung	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)
Gedanken über die Zukunft	16 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)
Familienplanung	12 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)
Beziehungen oder Partnerschaft	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (44)

Der Haem-A-QoL-Fragebogen (in elektronischer Form auf einem Handgerät) wurde vom Patienten selbstständig ausgefüllt.

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

Der Haemo-Qol-SF besteht aus 35 Items, die neun Dimensionen zugeordnet werden können, die als besonders relevant für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Jugendlichen betrachtet werden (körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung zu sich selbst, Familie, Freunde, andere Menschen, Sport und Schule, Umgang mit der Hämophilie, Einfluss der Behandlung). Die jeweiligen Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala („nie", „selten", „manchmal", „oft", „immer") beantwortet. Die Subskalen und der Gesamtscore werden zu einer Skala von null bis 100 transformiert, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität darstellen. Folgende Responderkriterien wurden für den Haemo-QoL-SF verwendet (44):

Haemo-QoL-SF	**Responderkriterium**
Gesamtscore	5 Punkte
Körperliche Gesundheit	9 Punkte
Gefühle	10 Punkte
Einstellung zu sich selbst	16 Punkte
Sport und Schule	21 Punkte
Umgang mit der Hämophilie	9 Punkte
Behandlung	13 Punkte
Familie	10 Punkte
Freunde	15 Punkte
Andere Personen	10 Punkte

Der Haemo-QoL-SF-Fragebogen (in elektronischer Form auf einem Handgerät) wurde vom Patienten selbstständig ausgefüllt.

Erhebungszeitpunkte: Alle vier Wochen.

Imputation: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip. Für den Haem-A-QoL schließt das alle Patienten ≥ 18 Jahre ein (Arm A_{Emi} = 31, Arm $B_{Kontrolle}$ = 16); der Haemo-QoL-SF wurde von allen Patienten < 18 Jahre ausgefüllt (Arm A_{Emi} = 4, Arm $B_{Kontrolle}$ = 2). Es wurde alle Patienten analysiert, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde eine non-Responder Imputation vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-40: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)						
Haem-A-QoL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Haemo-QoL-SF	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der patientenberichteten Fragebögen Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF erfolgte unverblindet. Für alle Visiten nach Studienbeginn wurde auf Basis der beiden ITT-Populationen die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten des Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten für den Haem-A-QoL waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-41).

Die Rücklaufquoten für den Haemo-QoL-SF waren zu Baseline niedrig. Dies ist darauf zurückzuführen, dass insgesamt vier Patienten unter Emicizumab und zwei Patienten unter Bedarfsbehandlung noch keine 18 Jahre alt waren und somit den Haemo-QoL-SF ausgefüllt haben. Ab Woche 5 bis einschließlich Woche 25 war die Rücklaufquote jeweils ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen.

Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung liegt nicht vor und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, identifiziert.

Da der Endpunkt patientenberichtet und unverblindet erhoben wurde, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der Items des Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF insgesamt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-41 Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 1

Zeitpunkt	Arm $B_{Kontrolle}$			Arm A_{Emi}		
	Patienten in Studie n/N (%)	**Rücklauf-quote Haem-A-QoL n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studien-beginn und zu Woche 25 n/N (%)**	**Patienten in Studie n/N (%)**	**Rücklauf-quote Haem-A-QoL n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studien-beginn und zu Woche 25 n/N (%)**
Haem-A-QoL						
Studienbeginn	16/16 (100,0)	16/16 (100,0)	14/16 (87,5)	31/31 (100,0)	29/31 (93,5)	25/31 (80,6)
Woche 25	16/16 (100,0)	14/16 (87,5)		27/31 (87,1)	26/31 (83,9)	
Haemo-QoL-SF						
Studienbeginn	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)	4/4 (100,0)	2/4 (50,0)	2/4 (50,0)
Woche 25	2/2 (100,0)	2/2 (100,0)		4/4 (100,0)	3/4 (75,0)	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Statistik**: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; **Quelle**: (45, 46)

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.

Hauptanalyse

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 7 Punkte

Tabelle 4-42: Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 7 Punkte aus RCT mit Emicizumab

Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Statistische Analysen**			
Arm $B_{Kontrolle}$ N = 16	**Arm A_{Emi} N = 31**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
1 / 16 (6,3)	20 / 31 (64,5)	0,58 [0,38; 0,79]	27,27 [3,16; 235,02]	10,32 [1,52; 70,10]	0,0169
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (45)					

Die Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen wurde unter Anwendung der validierten MID (7 Punkte) für die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse des Haem-A-QoL Gesamtscores durchgeführt. Emicizumab hat im Vergleich zur Bedarfsbehandlung einen signifikanten Vorteil für die Rate an Patienten mit klinisch bedeutsamer Verbesserung der Lebensqualität (siehe Tabelle 4-42).

Haemo-QoL-SF (Kinder/Jugendliche)

Insgesamt wurden sechs Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren in den randomisierten Teil der HAVEN 1 eingeschlossen – vier in Arm A_{Emi} und zwei in Arm $B_{Kontrolle}$. Von den vier jugendlichen Patienten in Arm A_{Emi} liegen nur für zwei Patienten Daten zu Baseline (Woche 1) und nach 24 Wochen (Woche 25) vor. Eine Übersicht der patientenbasierten Daten zum Haemo-QoL-SF (Gesamtscore sowie Subscores) ist im Studienbericht dargestellt (42).

Ergänzende Analysen

Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haem-A-QoL-Dimensionen

Tabelle 4-43: Anteil Patienten mit Verbesserung in Haem-A-QoL- Subscores aus RCT mit Emicizumab

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Arm $B_{Kontrolle}$ N = 16	Arm A_{Emi} N = 31	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
4 / 16 (25,0)	19 / 31 (61,3)	0,36 [0,09; 0,64]	4,75 [1,24; 18,19]	2,45 [1,00; 5,99]	0,0492
Dimension „Gefühle“					
0 / 16 (0,0)	15 / 31 (48,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
2 / 16 (12,5)	7 / 31 (22,6)	0,10 [-0,12; 0,32]	2,04 [0,37; 11,22]	1,81 [0,42; 7,71]	0,4244
Dimension „Sport & Freizeit“					
3 / 16 (18,8)	9 / 31 (29,0)	0,10 [-0,15; 0,35]	1,77 [0,41; 7,75]	1,55 [0,49; 4,93]	0,4597
Dimension „Arbeit und Schule“					
0 / 16 (0,0)	9 / 31 (29,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
1 / 16 (6,3)	7 / 31 (22,6)	0,16 [-0,03; 0,35]	4,37 [0,49; 39,18]	3,61 [0,49; 26,87]	0,2096
Dimension „Behandlung“					
3 / 16 (18,8)	9 / 31 (29,0)	0,10 [-0,15; 0,35]	1,77 [0,41; 7,75]	1,55 [0,49; 4,93]	0,4597
Dimension „Gedanken über die Zukunft“					
4 / 16 (25,0)	13 / 31 (41,9)	0,17 [-0,10; 0,44]	2,17 [0,57; 8,26]	1,68 [0,65; 4,31]	0,2830
Dimension „Familienplanung“					
4 / 16 (25,0)	2 / 31 (6,5)	-0,19 [0,41; 0,04]	0,21 [0,03; 1,28]	0,26 [0,05; 1,26]	0,0943
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“					
2 / 16 (12,5)	5 / 31 (16,1)	0,04 [-0,17; 0,24]	1,35 [0,23; 7,85]	1,29 [0,28; 5,93]	0,7432

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (45)

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Responderanalyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL wurde unter Anwendung der jeweils validierten MID durchgeführt. Emicizumab hat für den Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung in der Dimension „körperliche Gesundheit“ einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu Arm $B_{Kontrolle}$ (siehe Tabelle 4-43). In den Dimensionen „Gefühle“ und „Arbeit und Schule“ zeigt sich ein bedeutsamer Vorteil, der sich aufgrund des Fehlens von Respondern im Arm $B_{Kontrolle}$ nicht berechnen lässt.

Sensitivitätsanalysen

ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL Subscores ab Baseline bis Woche 25

Tabelle 4-44: Veränderung vom Ausgangswert des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL-Subscores (Woche 25) aus RCT mit Emicizumab

Arm $B_{Kontrolle}$			Arm A_{Emi}			Behandlungseffekt
n/N	**MW (SD)**	**Veränderung MW (SE)**	**n/N**	**MW (SD)**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD [95% KI] p-Wert**
Gesamtscore						
14 / 16	47,50 (17,44)	2,62 (3,37)	25 / 27	26,47 (18,67)	-11,38 (2,44)	-14,01 [-22,45; -5,56] 0,0019
Dimension „Körperliche Gesundheit“						
14 / 16	57,14 (23,35)	1,22 (5,41)	25 / 27	30,19 (26,59)	-20,33 (4,01)	-21,56 [-35,22; -7,89] 0,0029
Dimension „Gefühle“						
14 / 16	41,07 (30,59)	6,70 (5,46)	25 / 27	18,51 (24,97)	-14,83 (4,09)	-21,52 [-35,38; -7,67] 0,0033
Dimension „Einstellung zu sich selbst“						
14 / 16	53,21 (19,96)	3,93 (4,82)	25 / 27	28,65 (23,43)	-12,90 (3,49)	-16,83 [-28,92; -4,74] 0,0077
Dimension „Sport & Freizeit“						
11 / 16	69,41 (23,41)	-0,06 (6,05)	15 / 27	43,85 (29,29)	-11,72 [4,68]	-11,65 [-27,52; 4,21] 0,1419
Dimension „Arbeit und Schule“						
9 / 16	46,53 (16,57)	14,97 (5,35)	15 / 27	16,02 (18,82)	-14,53 (3,94)	-29,49 [-43,36; -15,63] 0,0003
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“						
14 / 16	30,36 (18,38)	6,86 (4,96)	25 / 27	22,12 (25,05)	-3,67 (3,64)	-10,53 [-23,01; 1,96] 0,0958
Dimension „Behandlung“						
14 / 16	47,32 (18,38)	4,32 (4,18)	25 / 27	22,84 (22,94)	-10,64 (2,96)	-14,96 [-25,36; -4,56] 0,0061
Dimension „Gedanken über die Zukunft“						
14 / 16	51,79 (23,34)	0,33 (5,32)	25 / 27	29,81 (22,43)	-15,71 (3,91)	-16,04 [-29,44; -2,63] 0,0205
Dimension „Familienplanung“						
8 / 16	34,38 (33,24)	-1,82 (6,55)	9 / 27	25,16 (30,79)	14,45 (6,43)	16,26 [-3,56; 36,09] 0,0998
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“						
14 / 16	21,43 (19,53)	2,26 (5,60)	25 / 27	20,51 (32,68)	-1,71 (4,13)	-3,98 [-18,10; 10,15] 0,5714

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; SE: Standardfehler, SD: Standardabweichung; **Quelle**: (45)

Emicizumab hat gegenüber der Bedarfsbehandlung sowohl im Gesamtscore als auch für sechs der zehn Dimensionen signifikante Vorteile in der Lebensqualität (siehe Tabelle 4-44). Der Verlauf der Mittelwerte des Haem-A-QoL-Gesamtscores ab Baseline bis Woche 25 ist in Ab-

bildung 5 dargestellt. Die Mittelwerte wurden anhand aller ausgefüllten Fragebögen der jeweiligen Visiten berechnet.

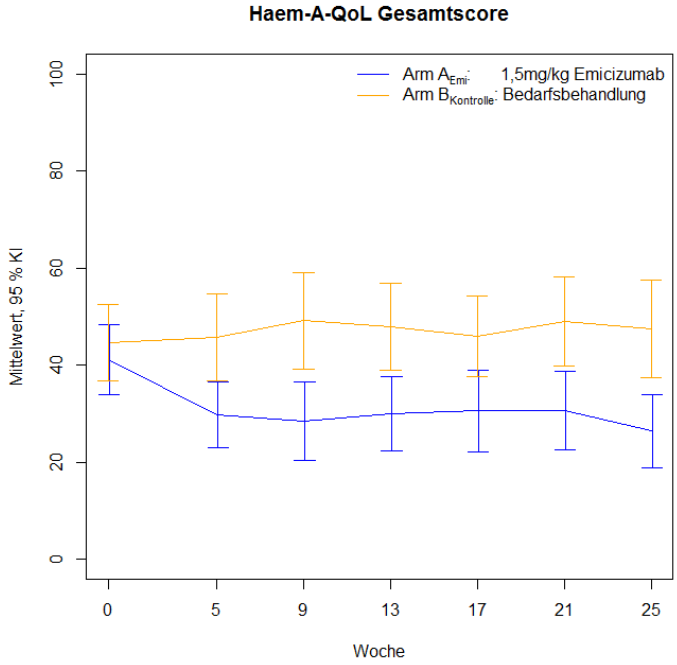


Abbildung 5: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen des Haem-A-QoL Gesamtscores ab Baseline bis Woche 25 (45)

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-45: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td>HAVEN 1 (BH29884)</td><td>
Die Operationalisierung der Analysen zur Verträglichkeit ist nachfolgend beschrieben:
• Patienten mit UE
Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung.
UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (47) kodiert und durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für SUE und Schweregrad nach WHO Toxicity Grading Scale (48) eingestuft. Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.
Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach Schweregrad WHO Toxicity Grading Scale 2003 dargestellt. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Schweregrade tabellarisch aufgeführt:
<table>
<tr><th>WHO-Schweregrad</th><th>Beschreibung</th></tr>
<tr><td>Schweregrad 1 (mild)</td><td>vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr>
<tr><td>Schweregrad 2 (moderat)</td><td>leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr>
<tr><td>Schweregrad 3 (schwer)</td><td>deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.</td></tr>
<tr><td>Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)</td><td>drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.</td></tr>
</table>
• Patienten mit SUE
Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:
o tödlich,
o lebensbedrohlich,
o einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,
o zu andauernder oder signifikanter Behinderung / Unfähigkeit führend,
o eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,
o medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.
Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.
Schwerwiegende Blutungen wurden im Blutungs-/Medikations-Fragebogen festgehalten und als SUE berichtet. Neu aufgetretene, nicht-schwerwiegende Blutungen wurden ausschließlich im Blutungs-/Medikations-Fragebogen festgehalten und nicht als UE gezählt.
• Patienten mit UE von besonderem Interesse
Bei diesen UE handelt es sich um AESI.
AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Emicizumab) definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll (49) präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß
</td></tr>
</table>

üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden.

AESI wurden mittels Preferred Term (PT), High Level Term (HLT) und Roche standard Adverse Event Grouped Terms (AEGT) gemäß der aktuellsten Version des MedDRA sowie standardisierter MedDRA Abfragen (Queries) (SMQ) kodiert. Lediglich bei dem AESI „Potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden (definiert als > 3x Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2x ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy's Gesetz))" handelt es sich um ein kombiniertes UE, für das keine gesonderte MedDRA-Kodierung vorliegt.

Im Folgenden werden alle AESI tabellarisch aufgeführt. Details zur Operationalisierung der AESI:

AESI gemäß Studienprotokoll	Verwendete Gruppen gemäß MedDRA-Kodierung
Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel	• PT: Suspected transmission of an infectious agent via product
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	• Roche standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat A (narrow) • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat B (upper Airway/Respiratory) • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat C (angioedema/Urticaria) • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat D (Cardiovascular/Hypotension) • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat E (Gastrointestinal) A case qualifying for anaphylaxis must include either: i. A term from Category A ii. A term from Category B AND a term from Category C and the onset date of these AEs is within ≤ 2 days from each other iii. A term from Category D AND [a term from Category B OR a term from Category C] and the onset date of these AEs is within ≤ 2 days from each other iv. A term from Category E AND [a term from Category B OR a term from Category C OR a term from Category D] and the onset date of these AEs is within ≤ 2 days from each other
Thromboembolische Ereignisse	• SMQ: Embolic and thrombotic events, arterial [20000082] wide excluding PT of Thrombotic microangiopathy and excluding PT of Thrombotic thrombocytopenic purpura. • SMQ: Embolic and thrombotic events, venous [20000084] wide • SMQ: Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mix arterial and venous [20000083] wide
Thrombotische Mikroangiopathie	• SMQ: Haemolytic disorders [20000019] wide • HLT: thrombocytopenia or SMQ: Renovascular disorders [20000181] wide

Abkürzungen: AEGT: Adverse Event Grouped Terms; HLT: High Level Term; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; PT: Preferred Term; SMQ: Standardized MedDRA Query

Analyse: Die Population für den Endpunkt Verträglichkeit schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Emicizumab oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erhielten und an der Studienvisite in Woche 1 teilnahmen. Ein randomisierter Patient aus Arm A_{Emi}, welcher entsprechend dem ITT-Prinzip ausgewertet wurde, wurde aus der Verträglichkeitspopulation ausgeschlossen, da dieser vor dem ersten Studientag und somit vor der ersten Gabe Emicizumab sein Einverständnis zur Studienteilnahme zurückzog.

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 Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1						
UE	niedrig	nein	ja[a]	ja	Ja	hoch
UE vom CTCAE Grad ≥ 3	niedrig	nein	ja[a]	ja	Ja	niedrig
SUE	niedrig	nein	ja[a]	ja	Ja	niedrig
Behandlungsabbruch wegen UE	niedrig	nein	ja[a]	ja	Ja	hoch
Ausgewählte UE	niedrig	nein	ja[a]	ja	Ja	hoch*

a: Eine Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Verträglichkeitsanalyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der verträglichkeitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch *„as treated“* ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Verträglichkeitsauswertung wird als adäquat beurteilt.
*Einzelne Ausnahmen in Textform begründet

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

UE wurden ab Beginn der Behandlung bis 24 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen Folgetherapie oder dem betrachteten Datenschnitt erfasst.

Aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Ereignisse wird eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. Ereigniszeitanalyse) als nicht adäquat erachtet. Es werden die rohen Inzidenzen der beiden Behandlungsarme verglichen. Die Beobachtungszeiten der Patienten waren in den beiden Armen vergleichbar (Median Arm A_{Emi}: 31 Wochen, Arm $B_{Kontrolle}$: 31 Wochen).

Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für folgende Operationalisierungen des Endpunktes Verträglichkeit jedoch insgesamt als hoch eingestuft: UE und Behandlungsabbruch wegen UE.

Für UE vom CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)-Grad ≥ 3 und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wird für diese beiden Kategorien als niedrig eingestuft.

Eine weitere Ausnahme besteht in der Auswertung potentieller medikamentös-induzierter Leberschäden. Dieses ausgewählte UE wird durch Laborparameter ausgewertet und es existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung ermöglichen (49). Für dieses UE wird das Verzerrungspotenzial auch als niedrig eingestuft.

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.

Generelle Verträglichkeit

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit für die Arme A_{Emi} (Emicizumab-Prophylaxe) sowie $B_{Kontrolle}$ (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) nach einer präspezifizierten Beobachtungszeit von 24 Wochen dargestellt. Weitere Analysen zur Verträglichkeit von Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe für die gesamte Beobachtungszeit (> 24 Wochen) sind im Rahmen des historischen Vergleiches in Abschnitt 4.3.2.3.3.6.1 dargestellt. Alle Patienten in Arm $B_{Kontrolle}$ sind nach 24 Wochen von einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten auf eine Prophylaxe mit Emicizumab gewechselt (Arm B_{Emi}). Daten hierzu werden deskriptiv unter „weitere Untersuchungen“ dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.6.2).

Tabelle 4-47: Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Emicizumab

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Arm A_{Emi} vs. Arm $B_{Kontrolle}$**		
	Arm $B_{Kontrolle}$	**Arm A_{Emi}**	**RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert**	**OR [95% KI]**	**ARR [95% KI]**
Alle UE	9 / 18 (50,0)	29 / 34 (85,3)	1,71 [1,05; 2,76] 0,59 [0,36; 0,95] 0,0301	5,80 [1,54; 21,81]	0,35 [0,09; 0,61]
UE ≥ Grad 3	4 / 18 (22,2)	3 / 34 (8,8)	0,40 [0,10; 1,58] 2,52 [0,63; 10,05] 0,1907	0,34 [0,07; 1,72]	-0,13 [-0,35; 0,08]
UE Grad 3	3 / 18 (16,7)	2 / 34 (5,9)	0,35 [0,06; 1,92] 2,83 [0,52; 15,44] 0,2286	0,31 [0,05; 2,07]	-0,11 [-0,30; 0,08]
UE Grad 4	1 / 18 (5,6)	1 / 34 (2,9)	0,53 [0,04; 7,97] 1,89 [0,13; 28,45] 0,6458	0,52 [0,03; 8,75]	-0,03 [-0,15; 0,09]
SUE	4 / 18 (22,2)	4 / 34 (11,8)	0,53 [0,15; 1,87] 1,89 [0,53; 6,68] 0,3235	0,47 [0,10; 2,14]	-0,10 [-0,33; 0,12]
UE die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 18 (0,0)	2 / 34 (5,9)	n.b. [n.b.; n.b.] 0,00 [0,00; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; **Quelle**: (50)

In der HAVEN 1 traten bis zum Datenschnitt am 25. Oktober 2016 bei 29 (85,3 %) Patienten im Arm A_{Emi} und bei neun (50,0 %) Patienten im Arm $B_{Kontrolle}$ UE jeglicher Art und Schwere auf. Ein Vergleich beider Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der Behandlung mit Emicizumab (siehe Tabelle 4-47). Die Differenz beruht auf dem Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei acht (23,5 %) Patienten im Arm A_{Emi} auftraten, und bei keinem Patienten in Arm $B_{Kontrolle}$.

Bei drei (8,8 %) Patienten im Arm A_{Emi} und bei vier (22,2 %) Patienten im Arm $B_{Kontrolle}$ wurden UE ≥ Grad 3 beobachtet. UE von Grad 3 traten bei zwei (5,9 %) Patienten im Arm A_{Emi} und bei drei (16,7 %) Patienten im Arm $B_{Kontrolle}$ auf. Alle Grad 3 UE wurden als SUE klassifiziert. Im Arm A_{Emi} traten zwei UE vom Schweregrad 3 auf: eine Eisenmangelanämie und eine Hautnekrose. Die Grad 3 UE im Arm $B_{Kontrolle}$ waren eine Protheseninfektion am linken Knie, eine Sepsis (bei Infektion eines zentralen Venenkatheters), eine gastrointestinale Blutung, drei Hämarthrosen und eine Harnwegsinfektion (50). Alle UE Grad 3 ließen sich erfolgreich therapieren und waren im Verlauf reversibel.

Es wurde bei jeweils einem Patienten im Arm A_{Emi} (2,9 %) und Arm $B_{Kontrolle}$ (5,6 %) ein UE vom Schweregrad Grad 4 beobachtet (siehe Tabelle 4-47). Beide Grad 4 UE wurden als SUE klassifiziert. Im Arm A_{Emi} wurde eine thrombotische Mikroangiopathie als Grad 4 eingestuft, die unter „Ausgewählte UE von besonderem Interesse“ näher beschrieben wird. Im Vergleichsarm $B_{Kontrolle}$ wurde bei einem Patienten eine subdurale Blutung von Grad 4 dokumentiert. Beide Grad 4 UE ließen sich erfolgreich therapieren und waren im Verlauf reversibel.

Bei jeweils vier (11,8 %) Patienten im Arm A_{Emi} und vier (22,2 %) Patienten im Arm $B_{Kontrolle}$ wurden SUE beobachtet (siehe Tabelle 4-47). Bis auf zwei Ereignisse sind alle SUE im Rahmen der Diskussion der Grad 3 und Grad 4 UE oben bereits beschreiben worden. Die SUE, welche nicht gleichzeitig als Grad 3 oder Grad 4 UE kategorisiert wurden, waren eine oberflächliche Thrombophlebitis und eine Muskelblutung (jeweils Grad 2) im Arm A_{Emi} (50). Während die Muskelblutung zum Zeitpunkt des Datenschnitts folgenlos abgeheilt war, befand sich die Thrombophlebitis noch in Abheilung.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden bei zwei (5,9 %) Patienten im Arm A_{Emi} dokumentiert. Aufgrund der Tatsache, dass es sich um eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten handelt, wurden im Arm $B_{Kontrolle}$ erwartungsgemäß keine Behandlungsabbrüche festgestellt (siehe Tabelle 4-47).

Der Vergleich der Inzidenzen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen Arm A_{Emi} und Arm $B_{Kontrolle}$ hinsichtlich der UE $\geq$ Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4, sowie SUE und UE die zum Behandlungsabbruch führten (siehe Tabelle 4-47).

Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI) – RCT

Tabelle 4-48: AESI aus RCT mit Emicizumab

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Arm A_{Emi} vs. Arm $B_{Kontrolle}$**		
	Arm $B_{Kontrolle}$	**Arm A_{Emi}**	**RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert**	**OR [95% KI]**	**ARR [95% KI]**
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	0 / 18 (0,0)	1 / 34 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.] 0,0 [0,00; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
Thromboembolische Ereignisse	1 / 18 (5,6)	1 / 34 (2,9)	0,53 [0,04; 7,97] 1,89 [0,13; 28,45] 0,6458	0,52 [0,03; 8,75]	-0,03 [-0,15; 0,09]
Thrombotische Mikroangiopathie	0 / 18 (0,0)	1 / 34 (2,9)	n.b. 0,0 [0,00; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; **Quelle**: (50)

Zur Erfassung der AESI wurde auf bestimmte Gruppierungen aus der MedDRA-Kodierung zurückgegriffen. Eine Übersicht, welche Gruppierungen verwendet wurden, ist in Tabelle 4-45 dargestellt. Die im Studienprotokoll definierten AESI waren: potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden, Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination eines Arzneimittels, Hypersensitivität oder anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, thromboembolische Ereignisse und thrombotische Mikroangiopathie.

Es wurde bei keinem Patienten der HAVEN 1 ein potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden oder ein Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel dokumentiert (50).

Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen

Bei einem (2,9 %) Patienten im Arm A_{Emi} wurde eine Hypersensitivitätsreaktion dokumentiert (siehe Tabelle 4-48). Diese äußerte sich als Husten und Flush-Symptomatik, jeweils vom Schweregrad 1. Die Symptome klangen nach sieben bzw. einem Tag ab.

Thromboembolische Ereignisse

Thromboembolische Ereignisse traten bei jeweils einem Patienten im Arm A_{Emi} (2,9 %) und Arm $B_{Kontrolle}$ (5,6 %) auf (siehe Tabelle 4-48).

Im Arm A_{Emi} wurde bei einem Patienten eine oberflächliche Thrombophlebitis diagnostiziert, die bereits oben beschrieben wurde. Bei einem Patienten im Arm $B_{Kontrolle}$ wurde eine tiefe Venenthrombose der Vena brachialis dokumentiert, die vom Prüfarzt im Zusammenhang mit einem peripher eingeführten zentralen Venenkatheter beobachtet wurde. Die Krankheitsgeschichte des Patienten umfasste multiple Thrombosen, die durch zahlreiche zentralvenöse Katheter und venöse Portsysteme verursacht worden waren. Das Ereignis vom Toxizitätsgrad Grad 2 war ohne Behandlung reversibel und erfüllte nicht die Kriterien eines SUE (35).

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Im randomisierten Teil der HAVEN 1 wurde bei einem (2,9 %) Patienten in Arm A_{Emi} und bei keinem Patienten im Arm $B_{Kontrolle}$ eine TMA beobachtet.

Die im Arm A_{Emi} aufgetretene TMA wurde als Grad 4 eingestuft und erfüllte die Kriterien eines SUE. Vor dem Ereignis hatte der Patient eine traumatische Kniegelenksblutung und eine spontane Einblutung am linken Ellbogen erlitten, die mit aPCC (FEIBA NF; 94 Einheiten/kg/Tag) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen behandelt wurden. Am dritten Tag klagte der Patient über schwere Schmerzen im unteren Rückenbereich. Der Patient vermutete daraufhin eine Blutung, worauf er sich zwei Mal rekombinanten Gerinnungsfaktor VIIa (rFVIIa) (85 Einheiten/kg) im Abstand von 2,5 Stunden und Emicizumab nach Plan verabreichte. Da keine subjektive Besserung eintrat, entschied der Patient, sich noch am gleichen Tag zwei weitere Gaben aPCC (FEIBA NF) von jeweils 94 Einheiten/kg/Tag zu verabreichen. Am darauffolgenden Tag wurde der Patient mit Schwächegefühl und Ikterus ins Krankenhaus eingeliefert. Aufgrund von charakteristischen Laborwerten wurde die thrombotische Mikroangiopathie diagnostiziert. Sie wurde mittels Plasmaaustausch und Hämodialyse erfolgreich therapiert und war reversibel (35).

Fazit Verträglichkeit (RCT)

Unter Emicizumab-Prophylaxe traten signifikant mehr UE jeglichen Schweregrades auf. Für UE Grad 3, Grad 4 und SUE wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Armen festgestellt. Alle UE mit Schweregrad 3 und 4 wurden gleichzeitig als SUE eingestuft. Alle Grad 3-, Grad 4- und SUE-Ereignisse waren reversibel, bis auf das SUE „oberflächliche Thrombophlebitis“, welches sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes in Abheilung befand. Blutungen, die als SUE eingestuft wurden, traten häufiger bei Patienten unter Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten als unter Emicizumab-Prophylaxe auf. Während in beiden Armen jeweils ein thromboembolisches Ereignis dokumentiert wurde, trat der ein-

zige Fall einer thrombotischen Mikroangiopathie unter Emicizumab-Prophylaxe mit zusätzlicher multipler Gabe von aPCC (FEIBA NF) auf. Das Risiko einer TMA sowie der Zusammenhang zur Gabe von Bypassing-Präparaten ist in der Fachinformation adressiert (2). Infektionen, welche die Kriterien eines SUE erfüllten, waren bei Patienten mit einer Bedarfsbehandlung häufiger. Therapieabbrüche infolge UE traten selten und erwartungsgemäß nur unter Emicizumab-Prophylaxe auf.

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.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

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

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen (einschließlich der Interaktionsterme). Stellen Sie dabei die Ergebnisse in den Subgruppen zunächst für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Diese Anforderung gilt sowohl für Subgruppenanalysen auf Basis individueller Patientendaten als auch für solche auf Basis aggregierter Daten. 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. Kennzeichnen Sie in einzelnen Studien a priori geplante Subgruppenanalysen.

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.

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Subgruppen-Kategorien befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Für eine belastbare Analyse müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein, um fundierte Aussagen über mögliche Unterschiede machen zu können. Daher werden, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlen, nur Subgruppen dargestellt, denen mindestens zehn Patienten zugeordnet werden können, sowie bei binären Daten nur die Subgruppen, in denen mindestens zehn Ereignisse in den Subgruppen aufgetreten sind (7).

Die in diesem Abschnitt dargestellten Analysen zeigen insgesamt für einen Fall einen signifikanten Interaktionstest. Betroffen ist der Endpunkt Gelenkblutungsepisoden in der Subgruppe Region, was zurückzuführen ist auf die geringe Anzahl an Patienten in der Kategorie Westeuropa (n = 3 Arm $B_{Kontrolle}$, n = 8 Arm A_{Emi}). Unter Emicizumab wurden in dieser Kategorie keine Gelenkblutungsepisoden beobachtet, weswegen für diese Patienten eine ABR von Null berechnet wurde. In den übrigen Regionen (Vereinigte Staaten, Asien, Andere) zeigen sich keine entgegengerichteten statistisch signifikanten Effekte. Deshalb wird Region nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet. Es ist daher weder aus methodischer noch aus medizinischer Sicht eine gesonderte Betrachtung einzelner Subgruppen-Kategorien angezeigt.

Annualisierte Blutungsrate

Tabelle 4-49: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Arm $B_{Kontrolle}$		Arm A_{Emi}		Arm A_{Emi} vs. Arm $B_{Kontrolle}$	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	10 (55,6)	36,38 [18,88; 70,11]	21 (60,0)	7,90 [4,74; 13,16]	0,22 [0,10; 0,50] 0,0003	0,5183
	Andere	8 (44,4)	23,8 [11,86; 47,84]	14 (40,0)	3,4 [1,77; 6,46]	0,14 [0,06; 0,37] < 0,0001	
Region	Vereinigte Staaten	6 (33,3)	36,60 [18,11; 73,99]	7 (20,0)	7,30 [3,41; 15,65]	0,20 [0,07; 0,56] 0,0023	0,7137
	Westeuropa	3 (16,7)	31,17 [13,12; 74,04]	8 (22,9)	10,05 [5,41; 18,69]	0,32 [0,11; 0,94] 0,0372	
	Asien	3 (16,7)	42,55 [19,76; 91,63]	10 (28,6)	4,43 [2,55; 7,73]	0,10 [0,04; 0,27] < 0,0001	
	Andere	6 (33,3)	18,93 [4,50; 79,70]	10 (28,6)	4,07 [1,15; 14,42]	0,22 [0,03; 1,46] 0,1158	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	5 (27,8)	26,12 [13,52; 50,45]	11 (31,4)	4,32 [2,42; 7,70]	0,17 [0,07; 0,40] < 0,0001	0,7519
	≥ 9	13 (72,2)	32,60 [17,21; 61,72]	24 (68,6)	6,88 [4,09; 11,59]	0,21 [0,09; 0,48] 0,0002	
Anzahl Zielgelenke	Kein Zielgelenk	5 (27,8)	12,40 [4,63; 33,19]	10 (28,6)	3,46 [1,51; 7,95]	0,28 [0,08; 1,01] 0,0524	0,5696
	Zielgelenk (jeglicher Art)	13 (72,2)	37,87 [22,03; 65,12]	25 (71,4)	6,98 [4,47; 10,90]	0,18 [0,09; 0,37] < 0,0001	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; SG: Subgruppe; **Quelle**: (41)

Tabelle 4-50: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Arm $B_{Kontrolle}$		Arm A_{Emi}		Arm A_{Emi} vs. Arm $B_{Kontrolle}$	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	10 (55,6)	31,92 [14,36; 70,96]	21 (60,0)	4,66 [2,45; 8,87]	0,15 [0,05; 0,41] 0,0002	0,3520
	Andere	8 (44,4)	19,12 [8,92; 40,95]	14 (40,0)	1,32 [0,58; 2,99]	0,07 [0,02; 0,21] < 0,0001	
Region	Vereinigte Staaten	6 (33,3)	30,57 [13,67; 68,37]	7 (20,0)	5,34 [2,25; 12,65]	0,18 [0,05; 0,57] 0,0037	0,5440
	Westeuropa	3 (16,7)	29,74 [10,22; 86,56]	8 (22,9)	3,48 [1,47; 8,26]	0,12 [0,03; 0,46] 0,0022	
	Asien	3 (16,7)	36,78 [13,68; 98,89]	10 (28,6)	1,64 [0,73; 3,70]	0,05 [0,01; 0,16] < 0,0001	
	Andere	6 (33,3)	14,86 [3,04; 72,50]	10 (28,6)	3,68 [0,92; 14,78]	0,25 [0,03; 2,04] 0,1947	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	5 (27,8)	18,09 [8,02; 40,84]	11 (31,4)	2,36 [1,11; 5,00]	0,13 [0,04; 0,39] 0,0003	0,9406
	≥ 9	13 (72,2)	29,36 [13,58; 63,43]	24 (68,6)	3,66 [1,90; 7,06]	0,13 [0,05; 0,34] < 0,0001	
Anzahl Zielgelenke	Kein Zielgelenk	5 (27,8)	9,79 [2,88; 33,28]	10 (28,6)	2,45 [0,88; 6,87]	0,25 [0,05; 1,24] 0,0898	0,3404
	Zielgelenk (jeglicher Art)	13 (72,2)	32,55 [16,89; 62,74]	25 (71,4)	3,48 [1,96; 6,17]	0,11 [0,05; 0,26] < 0,0001	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; SG: Subgruppe; **Quelle**: (41)

Tabelle 4-51: Subgruppenanalysen für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Arm $B_{Kontrolle}$		Arm A_{Emi}		Arm A_{Emi} vs. Arm $B_{Kontrolle}$	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	10 (55,6)	9,05 [2,09; 39,22]	21 (60,0)	1,30 [0,39; 4,30]	0,14 [0,02; 0,95] 0,0444	0,5413
	Andere	8 (44,4)	7,01 [1,16; 42,26]	14 (40,0)	0,39 [0,07; 2,27]	0,06 [0,00; 0,69] 0,0243	
Region	Vereinigte Staaten	6 (33,3)	5,95 [1,30; 27,27]	7 (20,0)	2,64 [0,59; 11,88]	0,44 [0,05; 3,77] 0,4566	< 0,0001
	Westeuropa	3 (16,7)	12,78 [3,16; 51,78]	8 (22,9)	0,00 [0,00; n.b.]	0.00 [0,00; n.b.] 0,9999	
	Asien	3 (16,7)	16,57 [1,00; 273,38]	10 (28,6)	0,53 [0,08; 3,56]	0,03 [0,00; 0,95] 0,0464	
	Andere	6 (33,3)	3,78 [0,27; 52,66]	10 (28,6)	0,85 [0,07; 10,51]	0,23 [0,01; 8,59] 0,4227	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	5 (27,8)	4,78 [0,38; 59,78]	11 (31,4)	0,53 [0,07; 4,29]	0,11 [0,00; 2,95] 0,1894	0,9826
	≥ 9	13 (72,2)	9,43 [2,59; 34,39]	24 (68,6)	1,08 [0,35; 3,34]	0,11 [0,02; 0,64] 0,0134	
Anzahl Zielgelenke	Kein Zielgelenk	5 (27,8)	0 [0; n.b.]	10 (28,6)	0,46 [0,03; 6,19]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b.
	Zielgelenk (jeglicher Art)	13 (72,2)	11,27 [3,69; 34,44]	25 (71,4)	1,05 [0,39; 2,85]	0,09 [0,02; 0,42] 0,0019	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; SG: Subgruppe; **Quelle**: (41)

Gesundheitszustand

Tabelle 4-52: Subgruppenanalysen für Gesundheitszustand aus RCT mit Emicizumab

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)		ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
		Arm $B_{Kontrolle}$	Arm A_{Emi}				
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	2/10 (20,0)	7/21 (33,3)	0,13 [-0,19; 0,45]	2,00 [0,33; 12,05]	1,67 [0,42; 6,62] 0,4679	0,9740
	Andere	3/8 (37,5)	9/14 (64,3)	0,27 [-0,15; 0,69]	3,00 [0,50; 18,17]	1,71 [0,65; 4,55] 0,2791	
Region	Vereinigte Staaten	2/6 (33,3)	3/7 (42,9)	0,10 [-0,43; 0,62]	1,50 [0,16; 14,42]	1,29 [0,31; 5,31] 0,7284	n.b.
	Westeuropa	0/3 (0,0)	5/8 (62,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
	Asien	1/3 (33,3)	5/10 (50,0)	0,17 [-0,45; 0,78]	2,0 [0,13; 29,81]	1,50 [0,27; 8,34] 0,6433	
	Andere	2/6 (33,3)	3/10 (30,0)	-0,03 [-0,51; 0,44]	0,86 [0,10; 7,51]	0,90 [0,21; 3,94] 0,8887	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	0/5 (0,0)	4/11 (36,4)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,1125
	≥ 9	5/13 (38,5)	12/24 (50,0)	0,12 [-0,22; 0,45]	1,60 [0,40; 6,32]	1,30 [0,59; 2,88] 0,5180	
Anzahl Zielgelenke	Kein Zielgelenk	1/5 (20,0)	3/10 (30,0)	0,10 [-0,35; 0,55]	1,71 [0,13; 22,51]	1,50 [0,20; 11,00] 0,6900	0,9157
	Zielgelenk (jeglicher Art)	4/13 (30,8)	13/25 (52,0)	0,21 [-0,11; 0,53]	2,44 [0,59; 10,04]	1,69 [0,69; 4,15] 0,2522	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (43)

Verträglichkeit

Tabelle 4-53: Subgruppenanalysen für UE aus RCT mit Emicizumab

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)		ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
		Arm $B_{Kontrolle}$	Arm A_{Emi}				
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	5/10 (50,0)	18/20 (90,0)	0,40 [0,06; 0,74]	9,00 [1,32; 61,14]	1,80 [0,95; 3,40] 0,0704	0,7874
	Andere	4/8 (50,0)	11/14 (78,6)	0,29 [-0,12 0,69]	3,67 [0,56; 24,13]	1,57 [0,75; 3,31] 0,2344	
Region	Vereinigte Staaten	5/6 (83,3)	7/7 (100,0)	n.b. [n.b; n.b]	n.b [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b; n.b] n.b.	n.b.
	Westeuropa	1/3 (33,3)	6/7 (85,7)	0,52 [-0,07; 1,12]	12,00 [0,49; 294,57]	2,57 [0,50; 13,11] 0,2557	
	Asien	1/3 (33,3)	7/10 (70,0)	0,37 [-0,24; 0,97]	4,67 [0,30; 73,38]	2,10 [0,40; 10,94] 0,3784	
	Andere	2/6 (33,3)	9/10 (90,0)	0,57 [0,15; 0,99]	18,00 [1,24; 260,92]	2,70 [0,85; 8,53] 0,0906	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	3/5 (60,0)	8/10 (80,0)	0,20 [-0,30; 0,70]	2,67 [0,25; 28,44]	1,33 [0,61; 2,91] 0,4697	0,5078
	≥ 9	6/13 (46,2)	21/24 (87,5)	0,41 [0,11; 0,72]	8,17 [1,60; 41,62]	1,90 [1,03; 3,48] 0,0387	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (50)

Fazit Subgruppenanalysen

Nach aktuellem medizinischem Wissensstand lässt sich basierend auf einem statistisch signifikanten Ergebnis kein systematischer Effekt erkennen. Es ergibt sich keine Subgruppe, die konsistent eine Modifikation des Behandlungseffekts bezogen auf die Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität aufweist.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in Abschnitt 4.3.1.3 präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen aus randomisierten kontrollierten Studien zusammen.

Tabelle 4-54: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit BPAs	
	Rate Ratio [95 %-KI]	**p-Wert**
ABR (NB Regressionsmodell)*		
Alle Blutungen	0,20 [0,10; 0,38]	< 0,0001
Behandelte Blutungen	0,12 [0,06; 0,27]	< 0,0001
Gelenkblutungen	0,11 [0,02; 0,52]	0,0052
	Relatives Risiko [95 %-KI]	**p-Wert**
Gesundheitszustand		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	1,65 [0,72; 3,77]	0,2382
ANCOVA zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25	Mittelwertdifferenz: 9,72 [1,82; 17,62]	0,0171
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte (Gesamtscore)	10,32 [1,52; 70,10]	0,0169
Verträglichkeit		
Patienten mit UE	1,71 [1,05 ; 2,76]	0,0301
Patienten mit UE Grad ≥ 3	0,40 [0,10 ; 1,58]	0,1907
Patienten mit SUE	0,53 [0,15 ; 1,87]	0,3235
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Thromboembolische Ereignisse	0,53 [0,04; 7,97]	0,6458
Thrombotische Mikroangiopathie	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.

*Ergebnisse unterscheiden sich geringfügig vom Studienbericht, da im gesamten Dossier unstratifizierte Analysen dargestellt werden.
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; BPA: Bypassing-Präparat; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; NB: negativ-binomial; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;

Zusammenfassung der Endpunkte

Emicizumab zeigt bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

- eine signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion jeglicher spontanen oder traumatisch bedingten ABR,
- eine Verbesserung des Gesundheitszustandes,
- eine signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Lebensqualität,
- eine vergleichbare Verträglichkeit.

4.3.2 Weitere Unterlagen

Die unter Abschnitt 4.3.1.3 dargestellte randomisiert kontrollierte Studie bildet den Vergleich zwischen Emicizumab und einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ab, und beschränkt sich dabei auf ein Patientenkollektiv, das aus individuellen Gründen keine prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten durchführt.

Im Folgenden wird weitere Evidenz dargestellt, die eine Emicizumab-Prophylaxe mit einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten vergleicht.

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.

Für den indirekten Vergleich wird der randomisierte kontrollierte Teil der HAVEN 1 herangezogen, d. h. ein Vergleich zwischen Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) und einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Arm $B_{Kontrolle}$). Über eine systematische Literaturrecherche wurden zwei Studien (Pro-FEIBA, PROOF) identifiziert, die eine Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten vergleichen. Damit ist über diese Studien die Durchführung eines indirekten Vergleichs nach Bucher von Emicizumab und aPCC (FEIBA NF) über den Brückenkomparator Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten möglich. Studien, die eine Prophylaxe mit FVIII-Produkten in höherer Dosis untersuchen, wurden nicht identifiziert.

Vergleichstherapie	**(A) Prophylaxe**		**(B) Bedarfsbehandlung**
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	Intraindividueller Vergleich	Intraindividueller Vergleich	RCT
		Adjustierter indirekter Vergleich	
		Historischer Vergleich	

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.1.1.1 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 und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-55: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A_{Emi}: Emicizumab-Prophylaxe** Arm $B_{Kontrolle}$: Keine Prophylaxe
*Beobachtungsdauer pro Patient **Vorbehandlung: Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-13 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.

Stand der Information ist der 29.01.2018.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-56: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für den indirekten Vergleich

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

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT für den adjustierten indirekten Vergleich wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL am 01.02.2018 durchgeführt.

Das Flussdiagramm in Abbildung 6 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT zur Durchführung eines indirekten Vergleichs. Die Selektion der relevanten Studien entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, bei Diskrepanzen wurde ein Konsens herbeigeführt.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden 18 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Nach der Volltextsichtung wurden vier relevante Vollpublikationen identifiziert. Diese Publikationen sind den Studien Pro-FEIBA (9, 51) und PROOF (10, 52) zuzuordnen.

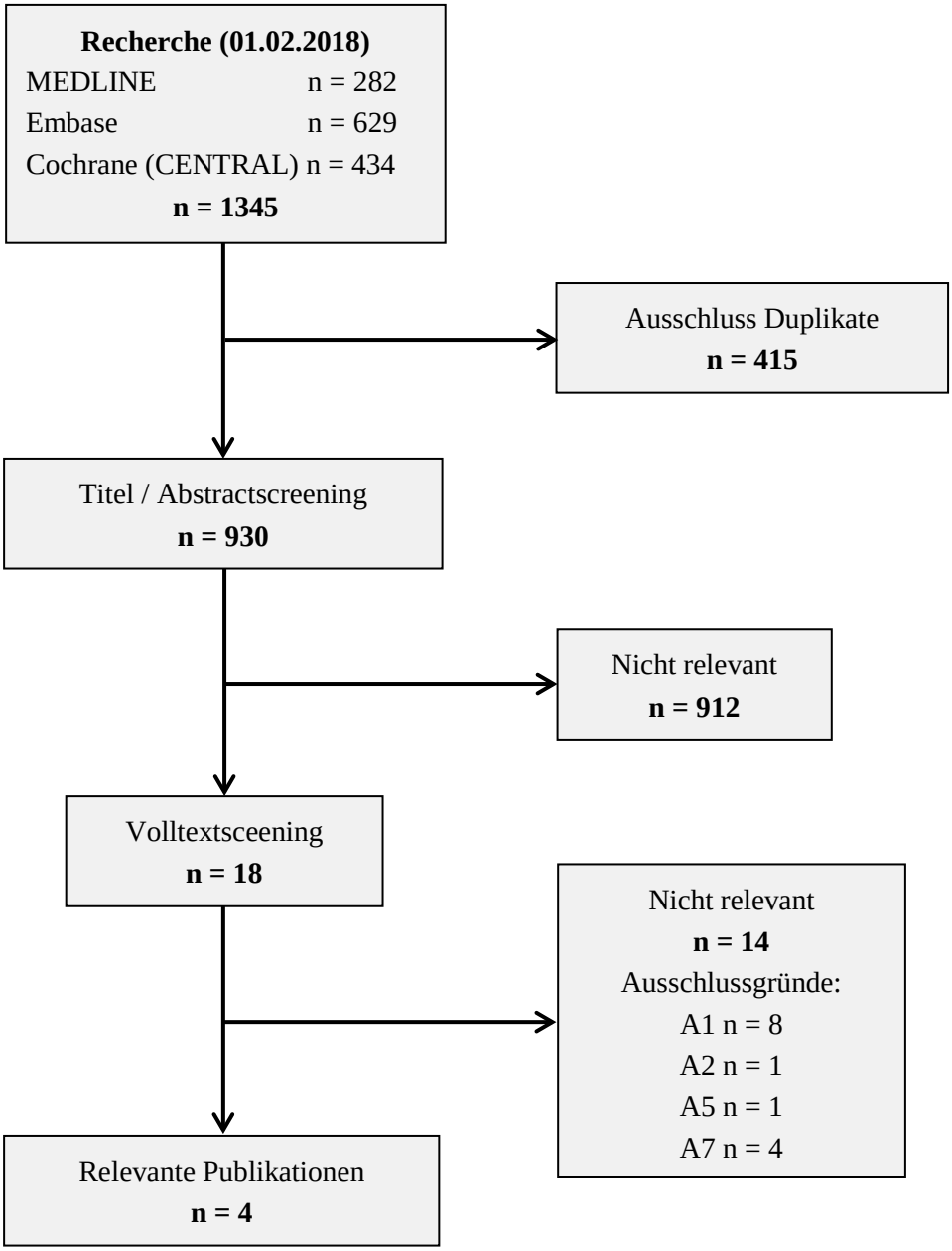


Abbildung 6: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für den indirekten Vergleich

Für die identifizierten Publikationen zu aPCC (FEIBA NF) sind die patientenindividuellen Studiendaten nicht frei verfügbar. Alle Daten, die für die Durchführung des indirekten Vergleichs herangezogen werden können, stammen von der Primärpublikation sowie weiteren, öffentlich verfügbaren Quellen.

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-13) 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 4-57: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Pro-FEIBA	clinicaltrials.gov (53); WHO ICTRP (54);	nein	ja	abgeschlossen
PROOF	clinicaltrials.gov (55); EU-CTR (56); WHO ICTRP (57, 58);	nein	ja	abgeschlossen/ laufend*

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
*Laut EU-CTR noch laufend in Frankreich, restliche Länder abgeschlossen
EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-15 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCTs für den indirekten Vergleich wurde am 29.01.2018 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und am 30.01.2018 im Register PharmNet.Bund durchgeführt (aufgrund der großen Trefferanzahl pro Studienregister konnte die Studienregisterrecherche nicht an einem Tag durchgeführt werden). Die anschließende Selektion erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnten insgesamt zwei relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 4-57). Die Studie Pro-FEIBA ist nur in zwei Studienregistern gelistet,

die Studie PROOF in drei. Für die Studie PROOF liegen im Studienregister WHO ICTRP zwei Einträge vor. Somit ergibt sich eine Trefferzahl von sechs.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) 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 der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 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 4-58: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung von Emicizumab (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	nein	ja (35)	ja clinicaltrials.gov: NCT02622321 (59)	ja (29)
Weitere Studien						
Pro-FEIBA	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov: NCT00221195 (53)	ja (9, 51)
PROOF	nein	nein	ja	nein	ja clinicaltrials.gov: NCT00851721 (55)	ja (10, 52)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche herangezogen wurden, und bewerten Sie deren Verzerrungspotenzial. ***Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.***

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Die in Tabelle 4-59 dargestellten Informationen zu Design, Methodik und Verlauf der selektierten Studien für aPCC (FEIBA NF) basieren auf den zugehörigen Primärpublikationen, sowie für die Studie Pro-FEIBA auf dem öffentlich verfügbaren Studienprotokoll. Für Emicizumab wurden die Ergebnisse des Studienberichts sowie Ergebnisse nachträglich durchgeführter Analysen herangezogen.

Tabelle 4-59: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HAVEN 1 (BH29884)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Emicizumab-Prophylaxe, Arm A_{Emi} (n = 35) Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, Arm $B_{Kontrolle}$ (n = 18)	RCT-Teil: 6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	29 Studienzentren in 14 Ländern: Australien (1), Costa Rica (1), Frankreich (2), Deutschland (1), Großbritannien (1), Italien (1), Japan (5), Neuseeland (1), Polen (3), Spanien (3), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (1), USA (7) Studienzeitraum: Studienbeginn: 11/2015 Geplantes Studienende: 08/2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> ABR (behandelte Blutungen) <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • ABR (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Reduktion der Anzahl an Blutungen (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheit von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter
Pro-FEIBA	RCT, offen, cross-over, Phase II/III	Kinder und Erwachsene im Alter von 24 Monaten und älter mit Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentiertem hochtitrigen FVIII-Hemmkörpern (> 5 BE) in der Krankheitsgeschichte	Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) (n = 17) Bedarfsbehandlung BPA (aPCC; FEIBA NF) (n = 17) Nach Monat 6 folgte eine Washout-Phase (Monat 7 – 9); 14 Patienten wurden je Behandlungsarm auf das jeweils andere Behandlungsregime gewechselt	15 Monate (jeweils 6 Monate Behandlung je Regime, einschließlich einer 3-monatigen Washout-Phase)	16 Studienzentren in Europa und den USA Studienzeitraum: 06/2003 – 07/2010	<u>Primärer Endpunkt:</u> Reduktion der ABR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Reduktion der Ziel-/Gelenkblutungsepisoden während der 6-monatigen Behandlungsdauer • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
PROOF	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Kinder und Erwachsene Patienten (≥ 4 bis ≤ 65 Jahre) mit Hämophilie A oder B mit hochtitrigen FVIII-Hemmkörper (> 5 BE)	Prophylaxe aPCC (n = 17) Bedarfsbehandlung BPA (aPCC; FEIBA NF) (n = 19)	12 Monate	17 Studienzentren in 10 Ländern: Brasilien (2), Bulgarien (1), Japan (2), Kroatien (1), Neuseeland (1), Polen (2), Rumänien (2), Russland (3), Ukraine (1), USA (2) Studienzeitraum: 03/2009 – 10/2012	Primärer Endpunkt: Reduktion der ABR über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tage Sekundäre Endpunkte: • ABR (Gelenkblutung, Zielgelenkblutung und anderer anatomischer Lokationen) • Auftreten neuer Zielgelenke • Schmerz • Beweglichkeit der Gelenke • Hämostatische Wirksamkeit • Gesamtverbrauch FEIBA NF; Anzahl benötigter Infusionen zur Behandlung einer Blutungsepisode • Gesundheitsbezogenen Lebensqualität • Verträglichkeit • Pharmakoökonomische Bewertung

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; aPCC: Aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BE: Bethesda-Einheit; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; **Quelle:** (25, 35, 53, 55, 60)

Tabelle 4-60: Charakterisierung der Interventionen – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Prophylaxe	Bedarfsbehandlung	Vorbehandlung
HAVEN 1 (BH29884)	Emicizumab: Startdosis von 3 mg / kg / Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg / kg / Woche subkutan	Keine Prophylaxe: Keine Prophylaxe aber weiterführende Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
Pro-FEIBA	Prophylaxe aPCC (FEIBA NF): 85 I.E./kg (± 15 %) intravenös an drei nicht aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche; Nach einer 3-monatigen Washout-Phase wechselten 14 Patienten auf eine Bedarfsbehandlung mit aPCC (85 I.E./kg (± 15 %) intravenös zum Zeitpunkt einer Blutung) jeweils über einen Zeitraum von 6 Monaten	Bedarfsbehandlung Bypassing-Präparat: aPCC (FEIBA NF) 85 I.E./kg (± 15 %) intravenös zum Zeitpunkt einer Blutung; Nach einer 3-monatigen Washout-Phase wechselten 14 Patienten auf eine Prophylaxe mit aPCC (85 I.E./kg (± 15 %) intravenös an drei nicht aufeinanderfolgenden Tagen) pro Woche jeweils über einen Zeitraum von 6 Monaten; bei Nichtansprechen der Therapie konnten zusätzliche Dosen aPCC, rFVIIa oder FVIII verabreicht werden;	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
PROOF	Prophylaxe aPCC (FEIBA NF): 85±15 I.E./kg intravenös einmal täglich über einen Zeitraum von 12 Monaten	Bedarfsbehandlung Bypassing-Präparat: aPCC (FEIBA NF) Dosis und Dosierungsschema gemäß Ermessen des behandelnden Arztes; Es werden keine Angaben zur alternativen Medikation bei Nichtansprechen von aPCC (FEIBA NF) gemacht; es wird jedoch davon ausgegangen, dass rFVIIa oder FVIII zur Kontrolle einer Blutung verabreicht werden durften;	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Tabelle 4-61: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Behandlungsgruppe – Studien für den indirekten Vergleich

	HAVEN 1		**Pro-FEIBA**		**PROOF**	
	Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18	**Arm A_{Emi}** N = 35	**Bedarfsbehandlung** N = 17	**Prophylaxe N = 17**	**Bedarfsbehandlung** N = 19	**Prophylaxe** N = 17
Geschlecht						
Männlich, n (%)	18 (100)	35 (100)	17 (100)	17 (100)	19 (100)	17 (100)
Alter (Jahre)						
Mittelwert (SD)	37,2 (13,7)	35,8 (13,9)	29,3 (13,4)	24,9 (20,6)	29,1 (15,2)	25,6 (15,4)
Median	35,5	38,0	-	-	-	-
Min – Max	13 – 65	12 – 68	-	-	-	-
Gewicht (kg)						
Mittelwert (SD)	81,64 (23,61)	75,86 (18,31)	-	-	-	-
Median	79,45	72,00	-	-	-	-
Min-Max	55,9 – 156,3	51,1 – 131,2	-	-	-	-
Abstammung (Anzahl; %)						
Asiatisch	3 (16,7)	10 (28,6)	-	-	2 (10,5)	1 (5,9)
Schwarz/Afroamerikanisch	4 (22,2)	4 (11,4)	-	-	2 (10,5)	0
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	1 (5,6)	0	-	-	-	-
Kaukasisch	10 (55,6)	21 (60,0)	-	-	14 (73,7)	15 (88,2)
Andere	0	0	-	-	1 (5,3)	1 (5,9)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)						
n	18	35	17	17	19	17
Mild	0	2 (5,7)	0	0	0	0
Mittelschwer	0	2 (5,7)	0	0	2 (10,5)	1 (5,9)
Schwer	18 (100,0)	31 (88,6)	17 (100,0)	17 (100,0)	17 (89,5)	16 (94,1)
Zielgelenke vor Studieneintritt (Anzahl; %)						
Kein Zielgelenk	5 (27,8)	10 (28,6)	-	-	5 (26,3)	4 (23,5)
Zielgelenk (jeglicher Art)	13 (72,2)	25 (71,4)	-	-	14 (73,7)	13 (76,5)
1 Gelenk	3 (23,1)	7 (28,0)	-	-	8 (42,1)	6 (35,3)
> 1 Gelenk	10 (76,9)	18 (72,0)	-	-	6 (31,6)	7 (41,2)

Ein Querstrich bedeutet, dass zu diesen Charakteristika keine Angaben in den zur Verfügung stehenden Quellen gemacht wurden; **Quelle**: (9, 10, 35)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

HAVEN 1 (BH29884)

Die pivotale Studie HAVEN 1, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wird, wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben. Von einer erneuten Darstellung wird an dieser Stelle abgesehen.

Pro-FEIBA

Studiendesign

Die Pro-FEIBA-Studie ist eine randomisierte, offene, multizentrische Phase II/III-Studie im Cross-Over-Design. Die Studie hatte das Ziel nachzuweisen, dass eine prophylaktische Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) zu einer signifikanten Reduktion der Blutungsrate bei Patienten mit Hämophilie A und anhaltender starker Hemmkörperbildung führt. Patienten wurden in einen der zwei Studienarme randomisiert: Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) oder Prophylaxe über einen Zeitraum von sechs Monaten (Abbildung 7). Nach einer initialen sechsmonatigen Behandlungsphase und einer anschließenden dreimonatigen Washout-Phase wechselten die Patienten zur alternativen Behandlungsphase von weiteren sechs Monaten („cross-over“). Die gesamte Studienlaufzeit je Patient betrug 15 Monate.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter ab zwei Jahren mit schwerer Hämophilie A mit einer dokumentierten starken Hemmkörperbildung („hochtitriger Hemmkörper“; > 5 BE) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt und verzeichneten innerhalb von sechs Monaten vor Studienbeginn mindestens sechs mit Bypassing-Präparaten behandelte Blutungsepisoden.

Intervention

Blutungen, die während der episodischen Behandlungsphase auftraten, wurden mit aPCC (FEIBA NF) 85 I.E./kg (± 15 %) therapiert. Blutungsepisoden, die damit nicht ausreichend kontrolliert werden konnten, wurden mit alternativen Therapieansätzen (z. B. zusätzliche Dosis aPCC (FEIBA NF), rFVIIa oder FVIII) nach Ermessen des Arztes behandelt. Patienten unter Prophylaxe wurden 85 I.E./kg (± 15 %) an drei nicht aufeinanderfolgenden Tagen pro Woche verabreicht.

Endpunkte

Primäres Wirksamkeitsziel war eine signifikante Reduktion der Blutungsepisoden während der Prophylaxe-Periode im Vergleich zum Beobachtungszeitraum der Bedarfsbehandlung bei Patienten, die beide Behandlungsperioden durchlaufen haben (Per-Protocol-Gruppe). Sekundäre Ziele waren: Reduktion von Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden (definiert als

≥ drei Hämarthrosen in einem Gelenk während des sechsmonatigen Behandlungszeitraums sowie Verträglichkeit).

Analysepopulation und Patientenfluss

Die Wirksamkeitsendpunkte wurden basierend auf der Per-Protocol-Population analysiert. Die Per-Protocol-Population schließt alle Patienten ein, die beide Behandlungszeiträume (sechs Monate Prophylaxe, sechs Monate Bedarfsbehandlung) durchlaufen haben. Die Verträglichkeit wurde für alle Patienten ausgewertet, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten hatten. Der Patientenfluss ist in Abbildung 7 dargestellt.

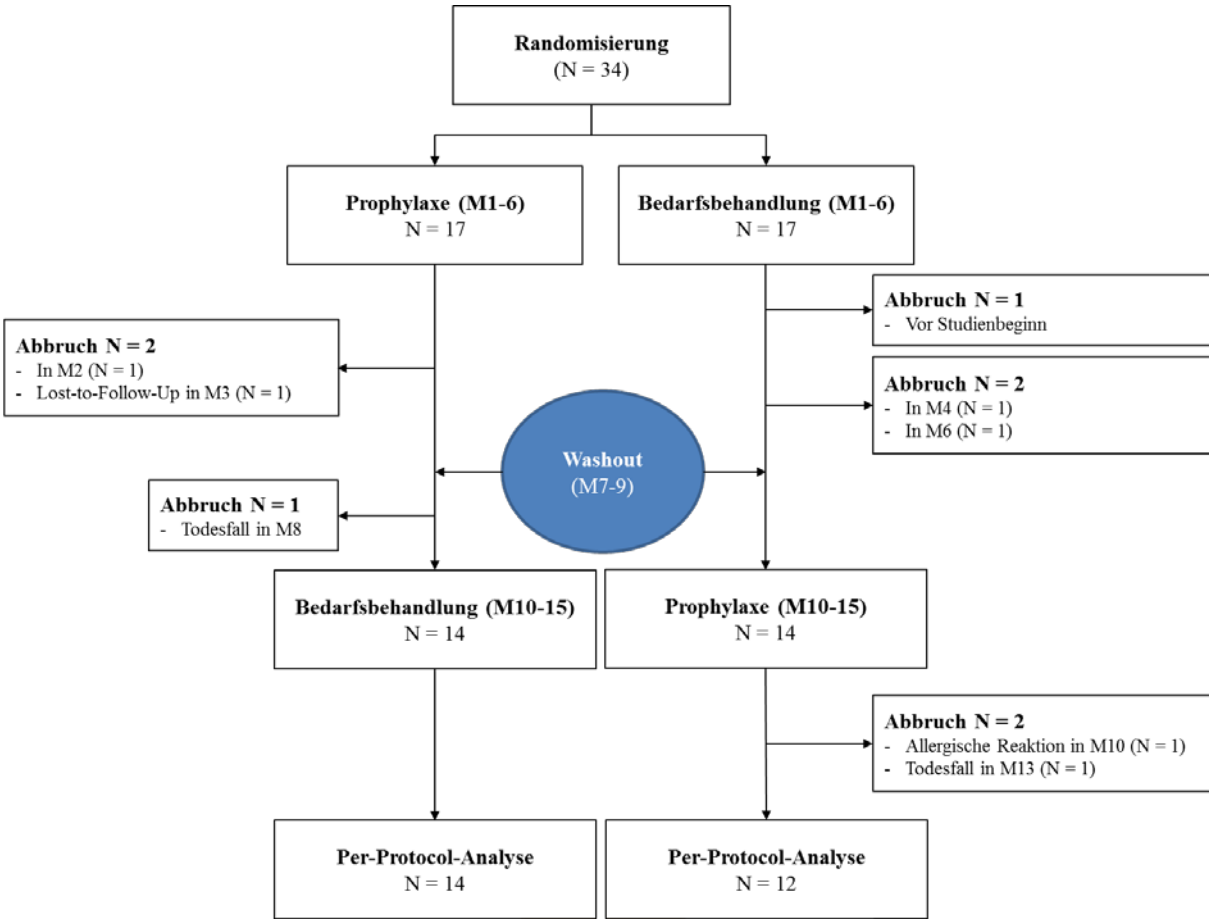


Abbildung 7: Flussdiagramm Patientendisposition Pro-FEIBA – Studien für den indirekten Vergleich (adaptiert von Leissinger 2011, (9))

PROOF

Studiendesign

Bei der PROOF-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppendesign. Ziel der Studie war die Überlegenheit der Wirksamkeit, Verträglichkeit und gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer prophylaktischen Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung zu demonstrieren. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in einen der zwei Studienarme randomisiert: Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) oder Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tagen (siehe Abbildung 8).

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von ≥ 4 und ≤ 65 Jahren mit Hämophilie A oder B mit einer dokumentierten starken Hemmkörperbildung („hochtitriger Hemmkörper"; > 5 BE) in der Krankheitsgeschichte. Die Patienten wurden zum Zeitpunkt der Rekrutierung episodisch mit Bypassing-Produkten behandelt und hatten innerhalb von 12 Monaten vor Studienbeginn mindestens 12 Blutungsepisoden.

Intervention

Die Dosis und das Dosierungsschema der Prophylaxe wurden basierend auf einer Literaturrecherche zur Anwendung von aPCC (FEIBA NF) zur Vermeidung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern gewählt. Patienten wurden mit aPCC (FEIBA NF) 85 ± 15 I.E./kg intravenös jeden zweiten Tag behandelt. Die Dosierung der Bedarfsbehandlung sowie der Behandlung von Durchbruchsblutungen während der Prophylaxe war abhängig von der Art der Blutung und wurde nach Ermessen des Prüfarztes verabreicht.

Endpunkte

Primäres Wirksamkeitsziel war die Reduktion der ABR über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tagen unter Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung. Sekundäre Endpunkte waren: Reduktion der Anzahl der Blutungsepisoden in Gelenken, Anzahl an Zielgelenken (Handgelenk, Knie, Ellbogen, und/oder Hüfte mit mindestens vier Blutungen über einen Zeitraum von sechs Monaten) und anderen anatomischen Lokalisationen; Reduktion des Auftretens neuer Zielgelenke; Schmerz, Beweglichkeit der Gelenke sowie hämostatische Wirksamkeit; aPCC (FEIBA NF)-Verbrauch und Anzahl an Infusionen zur effektiven Behandlung einer Blutungsepisode; pharmakoönomische Analyse und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Verträglichkeit.

Analysepopulation und Patientenfluss

Alle randomisierten Patienten wurden in die Primäranalyse eingeschlossen (ITT). Der Patientenfluss ist in Abbildung 8 dargestellt.

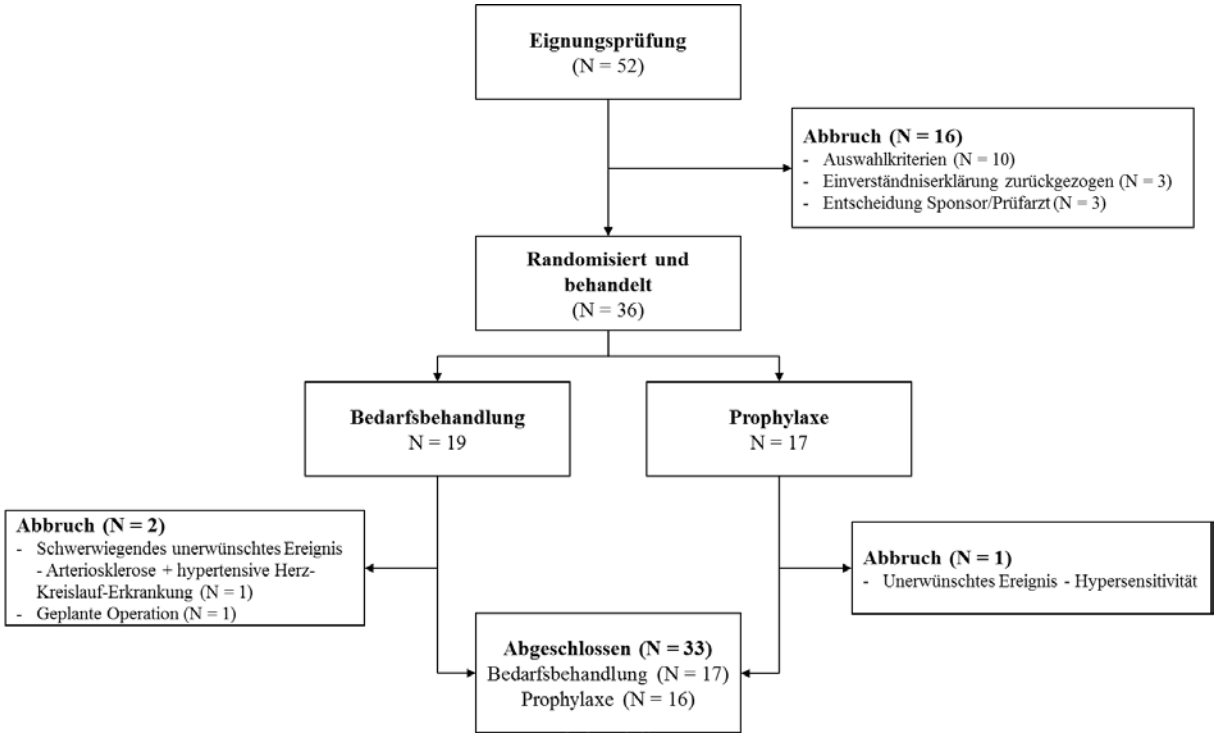


Abbildung 8: Flussdiagramm Patientendisposition PROOF – Studien für den indirekten Vergleich (adaptiert von Antunes 2014, (10))

Vergleichbarkeit der Studien

Sowohl in der HAVEN 1 als auch in den Studien Pro-FEIBA und PROOF finden sich erwartungsgemäß nur männliche Patienten. In allen Studien sind vorwiegend (> 88%) Patienten mit schwerer Hämophilie (definiert anhand FVIII-Restaktivität) und FVIII-Hemmkörpern eingeschlossen worden. Das mittlere Alter unterscheidet sich zwischen den Studien um wenige Jahre. Hinsichtlich der Abstammung sind Daten der Studien HAVEN 1 und PROOF verfügbar, nicht jedoch aus der Pro-FEIBA Studie. Die Mehrzahl der Patienten aus HAVEN 1 und PROOF sind kaukasischer Abstammung. Die Anzahl der Zielgelenke zeigt einen vergleichbaren Anteil an Patienten mit bzw. ohne Zielgelenk in den Studien HAVEN 1 und PROOF, wobei in der HAVEN 1 mehr Patienten mit einem Zielgelenk teilgenommen haben. Daten zu Zielgelenken fehlen in den verfügbaren Quellen zur Pro-FEIBA Studie (siehe Tabelle 4-59).

Daten zum Brückenkomparator (Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF)) aus den Studien Pro-FEIBA und PROOF, die eine Vergleichbarkeit mit HAVEN 1 belegen, sind nicht direkt verfügbar. Die Bedarfsbehandlung erfolgte stets individuell bei Blutungsereignissen, womit diese den wichtigsten Faktor für die Behandlung darstellen. Die Dosierung und Dauer der Therapie hingegen wurde auf der Basis patientenindividueller Faktoren und Erfahrungswerte entschieden. Es wird davon ausgegangen, dass das Vorgehen bei Blutungen in den drei Studien vergleichbar war. Unterstützt wird dies durch ähnliche Ergebnisse bei ABR (naive Werte) für behandelte Blutungen unter Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) (HAVEN 1: 26,2, Pro-FEIBA: 26,2 und PROOF: 33,1) (9, 10, 41).

Insgesamt wird aufgrund fehlender maßgeblicher Unterschiede eine ausreichende Ähnlichkeit der Studien gesehen, um einen adjustierten indirekten Vergleich zu ermöglichen.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der indirekte Vergleich der Studien HAVEN 1, Pro-FEIBA und PROOF bildet, bezogen auf die Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, die wesentlichen Aspekte des deutschen Versorgungskontexts ab. Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang zwei therapeutische Ansätze, die Bedarfsbehandlung und die prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten, welche je etwa zur Hälfte bei Patienten in Deutschland verfolgt werden (37). Da beide Ansätze im indirekten Vergleich berücksichtigt werden, ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.1.2.2 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 4-62: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HAVEN 1 (BH29884)	ja	Ja	nein	nein	ja	ja	niedrig*
Pro-FEIBA	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig**
PROOF	ja	ja	nein	nein	ja	nein	niedrig**
*endpunktspezifisch **alle Bewertungen anhand der Publikationen							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der HAVEN 1 erfolgte bereits in Abschnitt 4.3.1.2.2.

Bei der Studie Pro-FEIBA handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-II/III-Studie im Cross-Over-Design. Die prospektive Planung erfolgte anhand den Richtlinien „Guter Klinischer Praxis“ (61). Der Studie lag eine Fallzahlschätzung zugrunde, und die Ana-

lysen wurden a priori geplant. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Zwischen den beiden Beobachtungsphasen wurde eine dreimonatige Washout-Phase geplant, in der Blutungen mit einer Bedarfsbehandlung therapiert wurden. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für die Studie nicht identifiziert werden. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft. Durch die fehlende Verblindung besteht auf Endpunktebene jedoch grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, welches sich je nach Endpunkt unterscheiden kann. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Die PROOF-Studie ist eine randomisierte, kontrollierte, offene Phase-III-Studie. Die Studie ist eine prospektiv geplante Studie entsprechend den Richtlinien „Guter Klinischer Praxis“ (61). Der Studie lag eine Fallzahlschätzung zugrunde, und die Analysen wurden a priori geplant. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für die Studie nicht identifiziert werden. Auf Studienebene wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft. Durch die fehlende Verblindung besteht auf Endpunktebene jedoch grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, welches sich je nach Endpunkt unterscheiden kann. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Für den adjustierten indirekten Vergleich ergeben sich jedoch folgende, das Verzerrungspotenzial zusätzlich beeinflussende Faktoren:

In der PROOF-Studie wurden nur Patienten mit ≥ 12 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten eingeschlossen.

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 4-63: Matrix der Endpunkte aus den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Sicherheit / Verträglichkeit
		Blutungsrate	Gesundheitszustand		
HAVEN 1 (BH29884)	Nicht zutreffend	ja	ja	ja	ja
Pro-FEIBA	Nicht zutreffend	ja	nein	nein	ja
PROOF	Nicht zutreffend	ja	nein	nein	ja

4.3.2.1.3.1 ABR behandelter Blutungsepisoden – 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 3 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 4-64: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – ABR behandelter Blutungsepisoden

Anzahl Studien	Studie	Emicizumab-Prophylaxe	BPA Bedarfsbehandlung	aPCC (FEIBA NF) Prophylaxe
1	HAVEN 1 (BH29884)	•	•	
2	Pro-FEIBA PROOF		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 9: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden

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

Tabelle 4-65: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	**Beschreibung:** Eine Blutung wurde als behandelte Blutung bezeichnet, falls die Blutung direkt im Anschluss (d. h. ohne Zwischenblutung) mit einer Hämophilie-Medikation behandelt wurde (unabhängig vom Zeitraum zwischen der Behandlung und der darauffolgenden Blutung); Die ABR wurde folgendermaßen berechnet: Anzahl Blutungen/Beobachtungszeitraum (in Jahren) aller Patienten. Angaben zu Blutungen wurden vom Patienten mit einem BMQ auf einem mobilen Handgerät erfasst und vom Prüfarzt verifiziert. Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-22. **Analysepopulation:** ITT-Population (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18) **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Pro-FEIBA	**Beschreibung:** Für den primären Endpunkt „Reduktion der ABR“ war aus der Primärliteratur keine allgemeine Definition für die Art der berichteten Blutung ersichtlich. Aus der Beschreibung der Behandlung von Blutungen während der Prophylaxe-/Bedarfsbehandlungsperiode geht jedoch hervor, dass alle aufgetretenen Blutungen mit aPCC (FEIBA NF), rFVIIa oder FVIII behandelt wurden. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die ABR behandelter Blutungen dokumentiert wurde. Zur Berechnung der ABR werden keine Angaben gemacht. Die Blutungen wurden vom Patienten selbst berichtet und in einem Logbuch dokumentiert, einschließlich Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation und Behandlung der Blutung. **Analysepopulation:** Per-Protocol-Population (Bedarfsbehandlung n = 12; Prophylaxe n = 14) **Erhebungszeitpunkte:** Keine Angaben
PROOF	**Beschreibung:** Für den primären Endpunkt „Reduktion der ABR“ war aus der Primärliteratur keine allgemeine Definition für die Art der berichteten Blutung ersichtlich. Allerdings geht aus den Ergebnissen hervor, dass keine der aufgetretenen Blutungen mit weniger als einer Infusion behandelt wurde. Daher kann davon ausgegangen werden, dass die ABR behandelter Blutungen dokumentiert wurde. Die ABR wurde mit folgender Formel berechnet: $$\frac{\textbf{\textit{Anzahl Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}}{\textbf{\textit{Wirksamkeitsperiode in Tagen}}} * \mathbf{365,25}$$ Angaben zu Blutungen wurden vom Patienten selbst mittels eines Patiententagebuchs berichtet und vom Prüfarzt verifiziert. Eine Blutungsepisode konnte mehr als eine anatomische Lokalisation einschließen. **Analysepopulation:** ITT-Population (Bedarfsbehandlung n = 19; Prophylaxe n = 17) **Erhebungszeitpunkte:** Keine Angaben
Fazit	Die Operationalisierung behandelter Blutungsepisoden in den Studien HAVEN 1 (BH29884), Pro-FEIBA und PROOF kann als ausreichend ähnlich betrachtet werden.

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

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

Tabelle 4-66: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End-punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As-pekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Pro-FEIBA	niedrig	nein	nein*	ja	nein	niedrig
PROOF	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
*Per-Protocol-Population in Publikation						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien wurde die Art der Blutungen anhand klar definierter Regeln/Kriterien, die vorab spezifiziert wurden, objektiv erhoben und ausgewertet. Die Erhebung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Der Abgleich der Studienberichte und der Publikation mit den Analyseergebnis ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (9, 10, 35). Es konnten keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte identifiziert werden. Somit kann trotz offenem Studiendesign von einer unverzerrten Bewertung auf Studienebene ausgegangen werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich ergeben sich jedoch folgende, das Verzerrungspotenzial zusätzlich beeinflussende Faktoren:

Die Pro-FEIBA-Studie ist im Gegensatz zu HAVEN 1 eine Cross-Over-Studie. Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit ist es nicht möglich, die Endpunkte für die jeweiligen ersten Behandlungsphasen vor dem Crossover zu berechnen. Somit wurden für den indirekten Vergleich zwei Studien mit unterschiedlichem Studiendesign herangezogen. Nach Protokoll konnten Kinder, die älter als zwei Jahre waren, eingeschlossen werden, in der HAVEN 1 Studie dagegen erst Kinder ab 12 Jahren. Eine Überprüfung der Homogenität der Altersdaten ist für die Pro-FEIBA Studie nicht möglich.

In der PROOF-Studie wurden drei Patienten (8,3 %) mit Hämophilie B eingeschlossen. Laut Protokoll wurden Patienten im Alter zwischen vier und 65 Jahren eingeschlossen. Eine Überprüfung der Homogenität der Altersdaten ist für die PROOF-Studie nicht möglich. Die Beobachtungszeit war doppelt so lang wie in der HAVEN 1, jedoch wurde dies durch die Annualisierung der Blutungsrate berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial für die adjustierten indirekten Vergleiche der ABR behandelter Blutungsepisoden beider Studien wird insgesamt als hoch eingestuft.

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.

Hauptanalyse

ABR behandelter Blutungsepisoden (naiv)

Tabelle 4-67: ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für ABR behandelter Blutungsepisoden**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18**	**Arm A_{Emi} N = 35**
	ABR-Verhältnis	0,10	
	95 % KI	0,08; 0,14	
Pro-FEIBA		**Bedarfsbehandlung BPA N = 26**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 26**
	ABR-Verhältnis	0,38	
	95 % KI	0,31; 0,47	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA N = 19**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 17**
	ABR-Verhältnis	0,35	
	95 % KI	0,30; 0,41	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (62)

Die ABR behandelter Blutungsepisoden zeigte in allen drei Studien ein Vorteil für die prophylaktische Behandlung im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (siehe Tabelle 4-67). Die ABR behandelter Blutungsepisoden konnte in der Pro-FEIBA-Studie von 26,2 auf 10,0, in der PROOF-Studie von 33,11 auf 11,53 und in der HAVEN 1 von 26,18 auf 2,69 reduziert werden. Dies entspricht einer Reduktion der ABR von 62 %, 65 % und 90 %.

Ergänzende Analyse

ABR für Spontanblutungsepisoden (naiv)

Tabelle 4-68: ABR für Spontanblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für ABR für Spontanblutungsepisoden**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$**	**Arm A_{Emi}**
	ABR-Verhältnis	0,07	
	95 % KI	0,05; 0,11	
Pro-FEIBA		**Bedarfsbehandlung BPA**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF)**
	ABR-Verhältnis	-	
	95 % KI	-	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF)**
	ABR-Verhältnis	0,30	
	95 % KI	0,24; 0,37	

Abkürzungen: -: keine öffentlich verfügbaren Daten identifiziert; ABR: Annualisierte Blutungsrate; aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (62)

Die ABR für Spontanblutungsepisoden zeigte in HAVEN 1, wie auch in der PROOF-Studie einen Vorteil für die prophylaktische Behandlung im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (siehe Tabelle 4-68). Die Blutungsrate für Spontanblutungsepisoden konnte in der PROOF-Studie von 18,9 auf 5,6 und in der HAVEN 1 von 18,09 auf 1,24 reduziert werden. Dies entspricht einer Reduktion der ABR von 70 % bzw. 93 %. Für die Pro-FEIBA Studie konnten aus den öffentlich verfügbaren Quellen keine Daten zu diesem Endpunkt gefunden werden.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-69: Indirekte Vergleiche Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF) - Prophylaxe nach Bucher – ABR behandelter Blutungen

Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher		
	HAVEN 1 – Pro-FEIBA	**HAVEN 1 – PROOF**
Relatives Risiko	0,27	0,30
95 % Konfidenzintervall	0,19; 0,39	0,21; 0,42
Quelle: (62)		

In den beiden adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher hat die Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe einen Vorteil. Die Risikoreduktion für behandelte Blutungen betrug 73 % (HAVEN 1 – Pro-FEIBA) bzw. 70 % (HAVEN 1 – PROOF) (siehe Tabelle 4-69).

Metaanalysen wurden aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns der Pro-FEIBA- und der PROOF-Studie nicht durchgeführt. Eine weitere Prüfung der Heterogenität und der Konsistenz erfolgte nicht.

Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

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 ABR von Gelenkblutungsepisoden – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-70: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – ABR von Gelenkblutungsepisoden

Anzahl Studien	**Studie**	**Emicizumab-Prophylaxe**	**BPA Bedarfsbehandlung**	**aPCC (FEIBA NF) Prophylaxe**
1	HAVEN 1 (BH29884)	●	●	
2	Pro-FEIBA PROOF		● ●	● ●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 10: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden

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

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	**Beschreibung:** Gelenkblutung: Behandelte Blutungen, die in einem Gelenk auftraten, die 72-Stunden-Regel erfüllten, und mindestens eines der folgenden Anzeichen aufzeigten: ungewöhnliches Gefühl, Schwellung/Wärme der Hautstellen über dem betroffenen Gelenk, Schmerz, Bewegungseinschränkung oder erschwerte Bewegung des Gelenks; Zielgelenkblutung: Einblutung in einem großen Gelenk (z. B. Hüfte, Ellbogen, Handgelenk, Schulter, Knie und Knöchel), in dem 24 Wochen vor Studienbeginn ≥ 3 Blutungen auftraten; Die ABR wurde berechnet: Anzahl Blutungen/Beobachtungszeitraum aller Patienten. Angaben zu Blutungen wurden vom Patienten mittels eines BMQ auf einem mobilen Handgerät erfasst und vom Prüfarzt verifiziert. Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-29. **Analysepopulation:** ITT-Population (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18) **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Pro-FEIBA	**Beschreibung** Gelenkblutung: Aus den frei verfügbaren Quellen zur Studie sind keine Angaben zur Operationalisierung zu entnehmen. Zielgelenkblutung: Definiert als ≥ 3 Hämarthrosen in einem Gelenk während einem Behandlungszeitraum von sechs Monaten. Zur Berechnung der ABR werden keine Angaben gemacht. Die Blutungen wurden vom Patienten selbst berichtet und in einem Logbuch dokumentiert, einschließlich Zeitpunkt des Auftretens, Lokalisation und Behandlung der Blutung. **Analysepopulation:** Per-Protocol-Population (Bedarfsbehandlung n = 12; Prophylaxe n = 14) **Erhebungszeitpunkte:** Keine Angaben
PROOF	**Beschreibung** Gelenkblutung: Aus den frei verfügbaren Quellen zur Studie sind keine Angaben zur Operationalisierung zu entnehmen. Zielgelenkblutung: Definiert als ≥ 4 Blutungen in Knöchel, Ellbogen und/oder Hüfte über einen Behandlungszeitraum von sechs Monaten; Die ABR wurde basierend auf folgender Formel berechnet: $\frac{\textbf{Anzahl Blutungsepisoden in der Wirksamkeitsperiode}}{\textbf{Wirksamkeitsperiode in Tagen}} * \mathbf{365,25}$ Angaben zu Blutungen wurden vom Patienten selbst mittels eines Patiententagebuchs berichtet und vom Prüfarzt verifiziert. Eine Blutungsepisode konnte mehr als ein Gelenk oder anatomische Lokalisation einschließen. **Analysepopulation:** ITT-Population (Bedarfsbehandlung n = 19; Prophylaxe n = 17) **Erhebungszeitpunkte:** Keine Angaben
Fazit	Für den Endpunkt Gelenkblutungsepisoden liegt keine ausreichende Definition bzw. Angaben zur Operationalisierung für die Studien Pro-FEIBA und PROOF vor. Für den Endpunkt Zielgelenkblutungsepisoden werden in den drei zu vergleichenden Studien unterschiedliche Definitionen beschrieben, sodass nur eine eingeschränkte Ähnlichkeit vorliegt.

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 4-72: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Pro-FEIBA	niedrig	nein	nein*	ja	nein	niedrig
PROOF	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
*Per Protocol Population in Publikation						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

In allen drei Studien kann die Art der Blutungen anhand klar definierter Regeln/Kriterien, die vorab spezifiziert wurden, objektiv erhoben und ausgewertet werden. Die Erhebung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Der Abgleich der Studienberichte und der Publikation mit dem Analyseergebnis ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung (9, 10, 35). Es konnten keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Punkte identifiziert werden. Somit kann trotz offenem Studiendesign von einer unverzerrten Bewertung auf Studienebene ausgegangen werden.

Für den adjustierten indirekten Vergleich ergeben sich jedoch folgende, das Verzerrungspotenzial zusätzlich beeinflussende Faktoren:

Für den Endpunkt Gelenkblutungsepisoden liegt keine ausreichende Definition bzw. Angaben zur Operationalisierung für die Studien Pro-FEIBA und PROOF vor. Für den Endpunkt Zielgelenkblutungsepisoden werden in den drei zu vergleichenden Studien unterschiedliche Definitionen beschrieben, sodass nur eine eingeschränkte Ähnlichkeit vorliegt.

Die Pro-FEIBA-Studie ist im Gegensatz zu HAVEN 1 eine Cross-Over-Studie. Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit ist es nicht möglich, die Endpunkte für die jeweiligen ersten Behandlungsphasen vor dem Crossover zu berechnen. Somit wurden für den indirekten Vergleich zwei Studien mit unterschiedlichem Studiendesign herangezogen. Nach Protokoll konnten Kinder, die älter als zwei Jahre waren, eingeschlossen werden, in HAVEN 1 Kinder ab zwölf Jahren. Eine Überprüfung der Homogenität der Altersdaten ist für die Pro-FEIBA Studie nicht möglich.

In der PROOF-Studie wurden drei Patienten (8,3 %) mit Hämophilie B eingeschlossen. Nach Protokoll wurden Patienten im Alter zwischen vier und 65 Jahren eingeschlossen. Eine Überprüfung der Homogenität der Altersdaten ist für die PROOF-Studie nicht möglich. Die Beobachtungszeit war doppelt so lang wie in der HAVEN 1-Studie, jedoch wurde dies bei der Berechnung der ABR berücksichtigt.

Das Verzerrungspotenzial für die adjustierten indirekten Vergleiche der ABR von Gelenkblutungsepisoden beider Studien wird insgesamt als hoch eingestuft.

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.

Hauptanalyse

ABR von Gelenkblutungsepisoden (naiv)

Tabelle 4-73: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für ABR von Gelenkblutungsepisoden**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18**	**Arm A_{Emi} N = 35**
	ABR-Verhältnis	0,09	
	95 % KI	0,05; 0,16	
Pro-FEIBA		**Bedarfsbehandlung BPA N = 26**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 26**
	ABR-Verhältnis	0,39	
	95 % KI	0,31; 0,49	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA N = 19**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 17**
	ABR-Verhältnis	0,33	
	95 % KI	0,28; 0,40	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (62)

Die ABR von Gelenkblutungsepisoden zeigten in allen drei Studien einen Vorteil für die prophylaktische Behandlung im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (siehe Tabelle 4-73). Die ABR von Gelenkblutungsepisoden konnte in der Pro-FEIBA-Studie von 21,6 auf 8,4, in der PROOF-Studie von 30,11 auf 10,06 und in der HAVEN 1 von 8,09 auf 0,73 reduziert werden. Dies entspricht einer Reduktion der ABR von 61 %, 67 % und 91 %.

Ergänzende Analyse

ABR von Zielgelenkblutungsepisoden (naiv)

Tabelle 4-74: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für ABR für Gelenkblutungsepisoden**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18**	**Arm A_{Emi} N = 35**
	ABR-Verhältnis	0,04	
	95 % KI	0,02; 0,11	
Pro-FEIBA		**Bedarfsbehandlung BPA N = 26**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 26**
	ABR-Verhältnis	0,28	
	95 % KI	0,22; 0,37	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA N = 19**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 17**
	ABR-Verhältnis	-	
	95 % KI	-	

Abkürzungen: -: keine öffentlich verfügbaren Daten identifiziert; ABR: Annualisierte Blutungsrate; aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (62)

Die ABR von Zielgelenkblutungsepisoden zeigten in HAVEN 1, wie auch in der Pro-FEIBA-Studie einen Vorteil für die prophylaktische Behandlung im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (siehe Tabelle 4-74). In der Pro-FEIBA-Studie wurde die Blutungsrate für Zielgelenkblutungsepisoden von 17,38 auf 4,92 und in der HAVEN 1 von 6,19 auf 0,26 reduziert. Dies entspricht einer Reduktion der ABR von 72 % bzw. 96 %. Für die PROOF-Studie konnten aus den öffentlich verfügbaren Quellen keine Daten zu diesem Endpunkt ermittelt werden.

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-75: Indirekte Vergleiche Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF) - Prophylaxe nach Bucher – ABR von Gelenkblutungsepisoden

Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher		
	HAVEN 1 – Pro-FEIBA	**HAVEN 1 – PROOF**
Relatives Risiko	0,23	0,27
95 % Konfidenzintervall	0,12; 0,43	0,15; 0,49
Quelle: (62)		

Die Emicizumab-Prophylaxe hat im Vergleich zur aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher einen Vorteil. Die Risikoreduktion von Gelenkblutungsepisoden betrug 77 % (HAVEN 1 – Pro-FEIBA) bzw. 73 % (HAVEN 1 – PROOF) (siehe Tabelle 4-75).

Aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns der Pro-FEIBA- und der PROOF-Studie wurden keine Metaanalysen durchgeführt. Eine weitere Prüfung der Heterogenität und der Konsistenz wurde nicht durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.1.3.3 Gesundheitszustand – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-76: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Gesundheitszustand

Anzahl Studien	Studie	Emicizumab-Prophylaxe	BPA Bedarfsbehandlung	aPCC (FEIBA NF) Prophylaxe
1	HAVEN 1 (BH29884)	•	•	
2	Pro-FEIBA PROOF		•	•

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 11: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt Gesundheitszustand

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 des Endpunkts Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	**Beschreibung:** Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels der VAS des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-VAS) Fragebogens gemessen. Angaben zum Gesundheitszustand des Patienten wurden mittels eines elektronischen Handgeräts vom Patienten selbst erfasst. Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-33. **Analysepopulation:** ITT-Population (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18) **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses und alle vier Wochen.
Pro-FEIBA	**Beschreibung:** Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D-3L) Fragebogens gemessen. **Analysepopulation:** Per-Protocol-Population ≥ 14 Jahre (n = 19) **Erhebungszeitpunkte:** Vor und nach jeder Behandlungsperiode
PROOF	**Beschreibung:** Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels des European Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D-3L) Fragebogens gemessen. **Analysepopulation:** ITT-Population (Bedarfsbehandlung n = 19; Prophylaxe n = 17) **Erhebungszeitpunkte:** Baseline, nach sechs Monaten und zum Studienende
Fazit	Für die Erhebung des Gesundheitszustands wurde allen drei Studien die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-Fragebogens verwendet. Die Auswertung erfolgte in beiden Studien nach sechs Monaten. Die Operationalisierung des Endpunktes ist daher als ausreichend vergleichbar anzusehen.

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 4-78: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitszustand aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
Pro-FEIBA	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PROOF	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS erfolgte in allen Studien mit Kenntnis der Behandlung. Anhand der Publikationen kann keine Aussage über die Rücklauf-

quote gemacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich der Publikation mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Da der Endpunkt patientenberichtet und unverblindet erhoben wurde, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand anhand der Items der EQ-5D-VAS insgesamt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-79: Anteil analysierter Fragebögen der EQ-5D-VAS der Studien HAVEN 1, Pro-FEIBA und PROOF

Zeitpunkt	**Analysierte Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**	**Analysierte Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**
HAVEN 1 (BH29884)	**Arm $B_{Kontrolle}$**	**Arm A_{Emi}**
	16/18 (88,9)	29/35 (82,9)
Pro-FEIBA	**Bedarfsbehandlung BPA**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF)**
	16/34 (47,1)	16/34 (47,1)
PROOF	**Bedarfsbehandlung BPA**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF)**
	16/19 (84,2)	14/17 (82,4)

Abkürzungen: aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der der ausgewerteten Fragebögen; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Quelle**: (43, 51, 52)

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.

Gesundheitszustand

Verbesserung der EQ-5D-VAS ab Studienbeginn

Tabelle 4-80: Gesundheitszustand aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für Gesundheitszustand**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$ N = 16**	**Arm A_{Emi} N = 29**
	Veränderung vom Ausgangswert	12,70	
	95 % Konfidenzintervall	4,43; 20,97	
Pro-FEIBA		**Bedarfsbehandlung BPA N = 16**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 16**
	Veränderung vom Ausgangswert	1,60	
	95 % Konfidenzintervall	-8,00; 11,20	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA N = 16**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 14**
	Veränderung vom Ausgangswert	15,30	
	95 % Konfidenzintervall	1,93; 28,67	

Abkürzungen: aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; **Quelle**: (62)

Die Studien HAVEN 1 und PROOF zeigten für den Gesundheitszustand, gemessen anhand der EQ-5D-VAS, im Vergleich der gemittelten Veränderung vom Ausgangswert jeweils einen Vorteil zu Gunsten der prophylaktischen Behandlung mit Emicizumab bzw. aPCC (FEIBA NF) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (BPA). In der Pro-FEIBA-Studie zeigte sich kein Vorteil der prophylaktischen Behandlung anhand der EQ-5D-VAS (Tabelle 4-80).

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-81: Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher – Gesundheitszustand

Ergebnisse für den indirekten Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC-Prophylaxe nach Bucher		
	HAVEN 1 – Pro-FEIBA	**HAVEN 1 – PROOF**
Veränderung gegenüber Ausgangswert	11,10	-2,60
95 % Konfidenzintervall	-1,56; 23,76	-18,32; 13,12
Quelle: (62)		

Im Rahmen des adjustierten indirekten Vergleichs lässt sich keine Aussage zum Vorteil einer der beiden Therapien (Emicizumab-Prophylaxe, Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF)) für den Endpunkt Gesundheitszustand treffen (siehe Tabelle 4-81).

Auf eine Durchführung von Metaanalysen wurde aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns der Pro-FEIBA- und der PROOF-Studie verzichtet. Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.1.3.4 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-82: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anzahl Studien	Studie	Emicizumab-Prophylaxe	aPCC (FEIBA NF) Bedarfsbehandlung	aPCC (FEIBA NF) Prophylaxe
1	HAVEN 1 (BH29884)	●	●	
1	PROOF		●	●

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 12: Netzwerkstruktur für den adjustierten indirekten Vergleich mit den verwendeten Studien für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	**Beschreibung:** Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Erwachsenen wurde der krankheitsspezifische Fragebögen Haem-A-QoL verwendet. Der Haem-A-QoL Fragebogen besteht aus 46 Items, die zehn Dimensionen zugeordnet werden können, sowie einer Skala, die den Gesamtscore angibt. Die jeweiligen Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala („nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“) beantwortet. Die Subskalen und der Gesamtscore werden zu einer Skala von null bis 100 transformiert, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität darstellen. Der Haem-A-QoL-Fragebogen (in elektronischer Form auf einem Handgerät) wurde vom Patienten selbstständig ausgefüllt. Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-39. **Analysepopulation:** ITT-Population (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18) **Erhebungszeitpunkte:** Alle vier Wochen.
PROOF	**Beschreibung:** Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten ≥ 16 Jahre wurde der krankheitsspezifische Fragebogen Haem-A-QoL verwendet. Die dargestellten Endpunkte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität beziehen sich auf Ein-Jahres Daten. Genaue Angaben zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sind den öffentlich verfügbaren Quellen nicht zu entnehmen. **Analysepopulation:** ITT-Population (Bedarfsbehandlung n = 19; Prophylaxe n = 17) **Erhebungszeitpunkte:** Baseline, nach sechs Monaten sowie bei Studienende
Pro-FEIBA	Für die Pro-FEIBA-Studie konnte aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit (keine Darstellung des Haem-A-QoL) kein adäquater indirekter adjustierter Vergleich durchgeführt werden.
Fazit	In beiden Studien wurde der Hämophilie-spezifische Fragebogen Haem-A-QoL zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten ≥ 16 (PROOF) bzw. ≥18 (HAVEN 1) Jahre eingesetzt und der Gesamtscore berechnet. Insgesamt wird davon ausgegangen, dass die Erhebung des Endpunktes gesundheitsbezogene Lebensqualität in beiden Studien vergleichbar ist. Die Auswertung erfolgte in der PROOF jedoch nach 12 Monaten, während die Auswertung in der HAVEN 1 nach sechs Monaten stattfand.

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 4-84: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
PROOF	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen mit dem Haem-A-QoL Gesamtscore erfolgte in beiden Studien mit Kenntnis der Behandlung. Anhand der Publikationen kann keine Aussage über die Rücklaufquote gemacht werden. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich der Publikation mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung und es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte identifiziert.

Da der Endpunkt patientenberichtet und unverblindet erhoben wurde, wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand der Items des Haem-A-QoL insgesamt als hoch eingestuft.

Wie bei den Blutungsraten ergeben sich insgesamt für den adjustierten indirekten Vergleich zusätzliche, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die dargestellten Endpunkte der Gesundheitsbezogene Lebensqualität der PROOF-Studie beziehen sich auf Ein-Jahres Daten, während in der HAVEN 1 die Daten über ein halbes Jahr erhoben wurden. Das Verzerrungspotenzial für den adjustierten indirekten Vergleich wird als hoch eingestuft.

Tabelle 4-85 Anteil analysierter Fragebögen des Haem-A-QoL der Studien HAVEN 1 und PROOF

	Analysierte Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)	**Analysierte Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**
HAVEN 1 (BH29884)	**Arm $B_{Kontrolle}$**	**Arm A_{Emi}**
	16/18 (88,9)	29/35 (82,9)
	Analysierte Patienten mit Werten zu Studienbeginn und nach Monat 12 n/N (%)	**Analysierte Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Monat 12 n/N (%)**
PROOF	**Bedarfsbehandlung BPA**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF)**
	14/19 (73,7)	11/17 (64,7)

Abkürzungen: aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der ausgewerteten Fragebögen; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Quelle**: (43, 51, 52)

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.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Verbesserung des Haem-A-QoL-Gesamtscores ab Studienbeginn

Tabelle 4-86: Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Ergebnisse für Gesundheitsbezogene Lebensqualität**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$**	**Arm A_{Emi}**
	Veränderung vom Ausgangswert	-13,13	
	95 % Konfidenzintervall	-22,36; -3,89	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA N = 14**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 11**
	Veränderung vom Ausgangswert	-3,40	
	95 % Konfidenzintervall	-19,94; 13,14	
Abkürzungen: aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex-Konzentrat; BPA: Bypassing-Präparat; **Quelle**: (62)			

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Haem-A-QoL Gesamtscore, zeigte in HAVEN 1, wie auch in der PROOF-Studie im Vergleich der gemittelten Veränderung vom Ausgangswert einen numerischen Vorteil für die prophylaktische Behandlung gegenüber der Bedarfsbehandlung (Tabelle 4-86).

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-87: Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher – Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher	
Veränderung gegenüber Ausgangswert im Vergleich zur Studie PROOF	-9,73
95 % Konfidenzintervall	-28,68; 9,22
Quelle: (62)	

Im adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen mit dem Haem-A-QoL Gesamtscore, ein numerischer Vorteil für die Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) nachgewiesen werden. Signifikanzniveau wird nicht erreicht (siehe Tabelle 4-87).

Daten für den Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen mit dem Haem-A-QoL-Gesamtscore waren nur für die PROOF-Studie verfügbar. Daher konnte keine Metaanalyse durchgeführt werden. Eine weitere Prüfung der Heterogenität und der Konsistenz erfolgte nicht. Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.1.3.5 Verträglichkeit – indirekte Vergleiche aus RCT

Tabelle 4-88: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden – Verträglichkeit

Anzahl Studien	Studie	Emicizumab-Prophylaxe	aPCC (FEIBA NF) Bedarfsbehandlung	aPCC (FEIBA NF) Prophylaxe
1	HAVEN 1 (BH29884)	•	•	
2	Pro-FEIBA PROOF		• •	• •

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Abbildung 13: Netzwerkstruktur für die adjustierten indirekten Vergleiche mit den verwendeten Studien für den Endpunkt Verträglichkeit

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

Tabelle 4-89: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
HAVEN 1 (BH29884)	**Beschreibung** Unerwünschtes Ereignis: Laut der ICH-Richtlinie zur „Guten klinischen Praxis“ (Good Clinical Practice, GCP) umfasst ein UE jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis: Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte: • tödlich, • lebensbedrohlich, • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, • zu andauernder oder signifikanter Behinderung / Unfähigkeit führend, • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, • medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-45. **Analysepopulation:** Die Population für den Endpunkt Verträglichkeit schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Emicizumab oder eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erhielten und an der Studienvisite in Woche 1 teilnahmen. **Erhebungszeitpunkte:** Wöchentlich
Pro-FEIBA	**Beschreibung** Unerwünschtes Ereignis: Ein UE wurde definiert als jegliches nachteiliges und nicht beabsichtigtes Anzeichen, Symptom oder Krankheit, was zeitweilig mit der Einnahme der Studienmedikation in Verbindung gebracht wird, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE): Ein SUE ist definiert als unerwünschtes Ereignis, welches: • zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung/Unfähigkeit führt; • einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordert; • eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich zieht; • lebensbedrohlich ist (definiert als Ereignis, bei dem der Patient (nach Einschätzung des Prüfarztes) in unmittelbarer Todesgefahr ist); • tödlich ist; Zusätzlich wurden medizinische Ereignisse, welche nicht unmittelbar zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder einen Krankenhausaufenthalt erfordern als SUE eingestuft, sollten sie den Patienten gefährden und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff zur Vermeidung einer der in der Definition gelisteten Folgen erforderlich machen. UEs und SUEs wurden anhand des Prüfbogens unter Verwendung anerkannter medizinischer Terminologie beschrieben. Der Prüfarzt wertete alle UEs und SUEs gemäß ihrem Schweregrad sowie Zusammenhang mit der Prüfmedikation aus. **Analysepopulation:** Alle randomisierten Patienten (Bedarfsbehandlung n=17; Prophylaxe n = 17) **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt der ersten Prophylaxe-Infusion, Monat 3, 6, 9, 12, 15
PROOF	**Beschreibung:** Zur Operationalisierung (schwerwiegender) UE werden in den öffentlich verfügbaren Quellen zur Studie keine Angaben gemacht. Angaben zur Verträglichkeit wurden vom Patienten selbst mittels eines Patiententagebuchs berichtet und vom Prüfarzt verifiziert. **Analysepopulation:** Alle Patienten, die mindestens eine Infusion FEIBA NF erhalten haben (Bedarfsbehandlung n = 19; Prophylaxe n = 17) **Erhebungszeitpunkte:** Keine Angaben
Fazit	Die Definitionen für UEs und SUEs sind in den Studien HAVEN 1und Pro-FEIBA identisch. Obgleich für die PROOF-Studie keine öffentlich zugänglichen Informationen zur Operationalisierung des Endpunktes Verträglichkeit vorliegen, wird aufgrund des Studiendesigns (klinische Studie) davon ausgegangen, dass auch hier die GCP-Vorgaben gelten und die Verträglichkeitsendpunkte der Studien somit vergleichbar sind.

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

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

Tabelle 4-90: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung End-punkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen As-pekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 1 (BH29884)						
UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	niedrig
Pro-FEIBA						
UE	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	nein*	ja	nein	hoch
PROOF						
UE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
SUE	niedrig	nein	ja	ja	nein	hoch
*Per-Protocol-Population in Publikation						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene wird als „niedrig“ beurteilt (siehe Abschnitte 4.3.1.2.2 (RCT) und 4.3.2.1.2.2 (intraindividueller Vergleich)). Die Erhebung der Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte unverblindet. Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeitsanalyse. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety-Analyse-Population. Sie bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlungen erhalten hatten. Die Vorgehensweise für die Auswertung zur Verträglichkeit wird als adäquat beurteilt. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit insgesamt als hoch eingestuft.

Wie bei den Blutungsraten ergeben sich insgesamt für den adjustierten indirekten Vergleich zusätzliche, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte. Die dargestellten Verträglichkeitsendpunkte der PROOF-Studie beziehen sich auf Ein-Jahres Daten, während in der HA-

VEN 1 und Pro-FEIBA die Daten über ein halbes Jahr erhoben wurden. Das Verzerrungspotenzial für alle Vergleiche wird als hoch eingestuft.

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

Tabelle 4-91: Verträglichkeit aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	**Verträglichkeit – UE**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18**	**Arm A_{Emi} N = 34**
	OR [95 % KI]	5,80 [1,54; 21,81]	
	RR [95 % KI]	1,71 [1,05; 2,76]	
Pro-FEIBA		**Bedarfsbehandlung BPA N = 31**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 31**
	OR [95 % KI]	1,14 [0,42; 3,09]	
	RR [95 % KI]	1,06 [0,67; 1,70]	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA N = 19**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 17**
	OR [95 % KI]	0,86 [0,20; 3,69]	
	RR [95 % KI]	0,96 [0,64; 1,44]	
Studie	**Verträglichkeit – SUE**		
HAVEN 1 (BH29884)		**Arm $B_{Kontrolle}$ N = 18**	**Arm A_{Emi} N = 34**
	OR [95 % KI]	0,47 [0,10; 2,14]	
	RR[95 % KI]	0,53 [0,15; 1,87]	
Pro-FEIBA		**Bedarfsbehandlung BPA N = 31**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 31**
	OR [95 % KI]	1,38 [0,28; 6,76]	
	RR[95 % KI]	1,33 [0,33; 5,47]	
PROOF		**Bedarfsbehandlung BPA N = 19**	**Prophylaxe aPCC (FEIBA NF) N = 17**
	OR [95 % KI]	0,66 [0,17; 2,49]	
	RR[95 % KI]	0,84 [0,48; 1,47]	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; aPCC: aktiviertes Prothrombinkomplex Konzentrat; BPA: Bypassing Agent; KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; **Quelle**: (62)

Für UE jeglichen Schweregrades hat die Emicizumab-Prophylaxe eine signifikante Erhöhung des Risikos im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit BPA. Bezüglich der SUE wurde ein Trend zu einem geringeren Risiko unter Emicizumab-Prophylaxe dokumentiert, der nicht statistisch signifikant ist. Die Vergleiche zwischen der Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit BPA zeigten in einem Fall einen Trend zu einem erhöhten Risiko für SUE unter aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe auf (Pro-FEIBA) und im anderen Fall ein Trend zu einem geringeren Risiko (PROOF). In beiden Fällen sind die Ergebnisse nicht statistisch signifikant (siehe Tabelle 4-91).

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: 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 Widersprüche zwischen direkter und indirekter Evidenz.*

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

Tabelle 4-92: Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher – Verträglichkeit

Indirekter Vergleich Emicizumab-Prophylaxe vs. aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe nach Bucher				
	HAVEN 1 – Pro-FEIBA		**HAVEN 1 – PROOF**	
	OR [95 % KI]	**RR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**
UE	5,10 [0,97; 26,76]	1,61 [0,82; 3,14]	6,77 [0,94; 48,58]	1,78 [0,95; 3,35]
SUE	0,34 [0,04; 3,05]	0,40 [0,06; 2,64]	0,71 [0,09; 5,39]	0,63 [0,16; 2,52]

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall; OR: Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; **Quelle**: (62)

Der adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher zeigt für UE einen Trend zu Ungunsten der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe, der nicht statistisch signifikant ist. Für SUE hat die Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe einen numerischen Vorteil. Signifikanzniveau wird nicht erreicht (siehe Tabelle 4-92). Die unterschiedlichen Studiendesigns der Pro-FEIBA- und der PROOF-Studien lassen keine Metaanalyse zu. Eine weitere Prüfung der Heterogenität und der Konsistenz wurde daher nicht durchgeführt. Angaben zur Übertragbarkeit der Studien auf den deutschen Versorgungskontext sind dem Abschnitt 4.3.1.2.1 zu entnehmen.

4.3.2.1.3.6 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.***

Aufgrund mangelnder Datenverfügbarkeit ist die Durchführung von Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich eingeschränkt und würde zu einer erratischen Ergebnisdarstellung führen. Für den indirekten Vergleich wird auf die Darstellung von Subgruppen verzichtet.

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.

Der folgende Abschnitt konzentriert sich auf zwei **intraindividuelle Vergleiche** einer Emicizumab-Prophylaxe und einer Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF).

Vergleichstherapie	**(A) Prophylaxe**		**(B) Bedarfsbehandlung**
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	**Intraindividueller Vergleich**	**Intraindividueller Vergleich**	RCT
		Adjustierter indirekter Vergleich	
		Historischer Vergleich	

Die Vergleiche basieren auf Daten einer NIS (BH29768). Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern wurden unter ihrer aktuellen Therapie (Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) beobachtet. Ein Teil dieser Patienten wurde anschließend in die Zulassungsstudie HAVEN 1 eingeschlossen. Für den intraindividuellen Vergleich wurden ausschließlich die Patienten berücksichtigt, die in der NIS eine prophylaktische Vorbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) ($NIS_{Arm\ C}$) erhalten haben, und anschließend mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt wurden (Arm C_{NIS}) (siehe Abbildung 14).

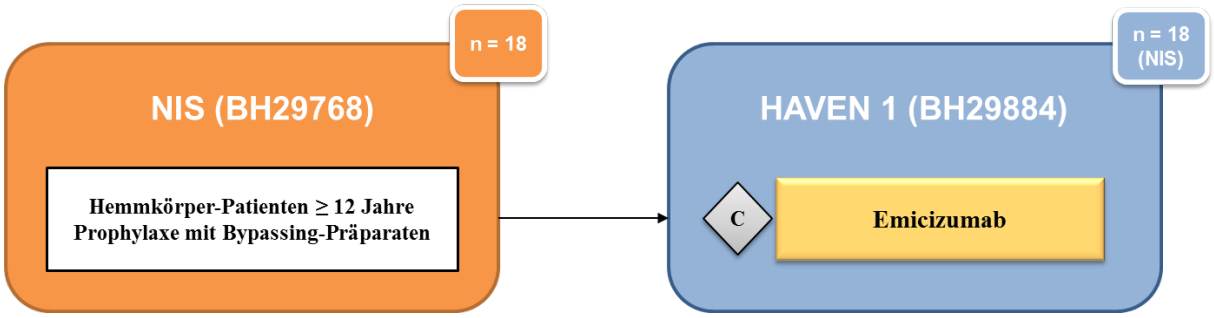


Abbildung 14: Übersicht intraindividueller Vergleich NIS vs. HAVEN 1

Detaillierte Informationen zum Design des intraindividuellen Vergleichs sind dem Abschnitt 4.3.2.2.2 zu entnehmen. Da der intraindividuelle Vergleich im HAVEN 1-Studiendesign und im statistischen Analyseplan präspezifiziert wurde, werden die Ergebnisse im Abschnitt „nicht randomisierte vergleichende Studien“ dargestellt.

Zusätzliche Evidenz liefert ein intraindividueller Vergleich von pädiatrischen Patienten in der HAVEN 2, die zuvor im Rahmen der NIS prophylaktisch oder episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden. Für den intraindividuellen Vergleich wurden auch hier nur die Patienten betrachtet, die zuvor prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden (Kohorte B_{Prophy}) (siehe Abbildung 15).

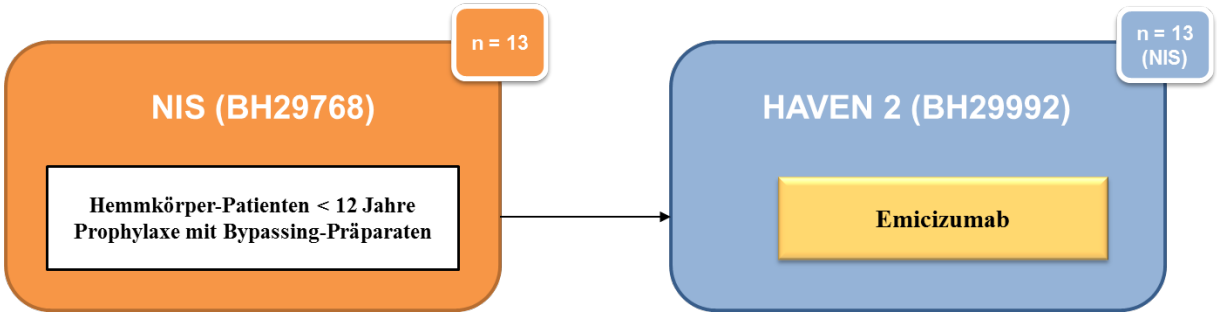


Abbildung 15: Übersicht intraindividueller Vergleich NIS vs. HAVEN 2

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien (intraindividuelle Vergleiche)

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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
NIS (BH29768)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Kohorte A: Prophylaxe mit BPA (Patienten ≥ 12 Jahre) Kohorte B: Prophylaxe mit BPA (Kinder 0-11 Jahre)
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	Arm C: Emicizumab-Prophylaxe**
HAVEN 2 (BH29992)	ja	ja	laufend	52 Wochen	Emicizumab-Prophylaxe**
*Beobachtungsdauer pro Patient **Vorbehandlung: Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-156 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.

Der Studienstatus ist zum 06.02.2018 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.2.1.2 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 ge-

sichteten 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.

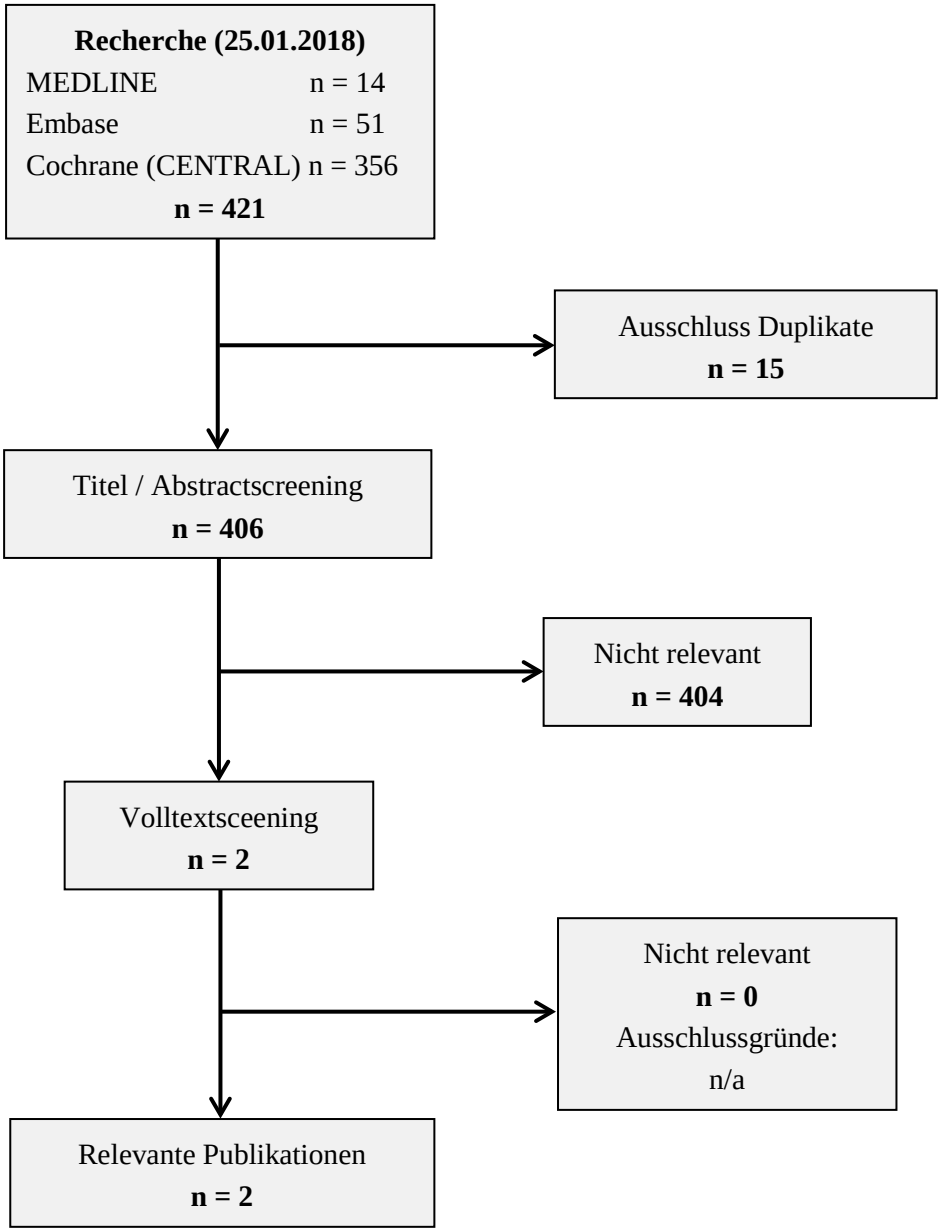


Abbildung 16: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für intraindividuelle Vergleiche

Die systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien zur Durchführung von intraindividuellen Vergleichen mit Emicizumab wurde am 25.01.2018 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A3 dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 16 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche im Rahmen der Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Durchführung intraindividueller Vergleiche. Die Selektion der relevanten Studien entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-3) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden zwei Publikationen als potenziell relevant bewertet, im Volltext gesichtet und abschließend als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Publikationen zu den Zulassungsstudien HAVEN 1 (BH29884) sowie ACE001JP (29, 63). Bei der Studie ACE001JP handelt es sich um eine offene, nicht-randomisierte Phase I-Studie zur Untersuchung der Verträglichkeit, Pharmakodynamik, Pharmakokinetik und Wirksamkeit von Emicizumab in japanischen Patienten mit schwerer Hämophilie A mit und ohne FVIII-Hemmkörpern. Da diese Studie keinen ausreichend guten prospektiv geplanten Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten zulässt (nicht zugelassene Emicizumab-Dosierung, Unklarheit ob vorausgegangene Therapie mit Bypassing-Präparaten entsprechend Zulassung erfolgte), wird diese Studie nicht bei der Durchführung der intraindividuellen Vergleiche berücksichtigt.

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-13) 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.

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

Tabelle 4-95: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

Studie	**Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)**
HAVEN 1 (BH29884)	clinicaltrials.gov (59); WHO ICTRP (64); EU-CTR (65); PharmNet.Bund (66);	ja	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: World Health Organization

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-159 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche zur Identifizierung von Studien zur Durchführung intraindividueller Vergleiche mit Emicizumab wurde am 29.01.2018 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und am 30.01.2018 im Register PharmNet.Bund durchgeführt (aufgrund der großen Trefferanzahl pro Studienregister konnte die Studienregisterrecherche nicht an einem Tag durchgeführt werden). Die anschließende Selektion erfolgte gemäß der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnte insgesamt eine relevante Studie identifiziert werden (siehe Tabelle 4-95); diese ist in allen vier Studienregistern gelistet.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien (intraindividuelle Vergleiche)

Tabelle 4-96: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung von Emicizumab (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NIS (BH29768)	ja	ja	nein	ja (42)	ja clinicaltrials.gov (67)	nein
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	nein	ja (35)	ja clinicaltrials.gov (59)	ja (29)
HAVEN 2 (BH29992)	ja	ja	nein	ja (68)	ja clinicaltrials.gov (69)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

Die in Tabelle 4-97 dargestellten Informationen zu Design, Methodik und Verlauf der Studien für die intraindividuellen Vergleiche wurden den jeweiligen Studienberichten entnommen.

Tabelle 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NIS (BH29768)	Nichtinterventionell, multizentrisch	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern (alle Schweregrade), dokumentierter hochtitriger Hemmkörper (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte	Kohorte A (N = 103; n = 18) Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre); Prophylaxe mit BPA, anschließend Einschluss in HAVEN 1 Kohorte B (N = 24; n = 13) Pädiatrische Patienten (< 12 Jahre); Prophylaxe mit BPA, anschließend Einschluss in HAVEN 2	Beobachtungsdauer: 52 Wochen	Australien, China, Costa Rica, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA Studienzeitraum: 05/2015 – 03/2017	• ABR behandelter Blutungen (Blutungen, bei denen Gerinnungsfaktoren verabreicht wurden) • Anzahl Blutungen während der Wirksamkeitsperiode und Rückgang im Vergleich zu Baseline) für alle Blutungen, behandelte Spontanblutungen, behandelte Ziel-/Gelenkblutungen • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen
HAVEN 1 (BH29884)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Arm C_{NIS} (n = 18) Emicizumab-Prophylaxe (Vorbehandlung: Prophylaxe mit BPA in NIS (BH29768))	6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	11 Studienzentren in 14 Ländern: Australien (1), Costa Rica (1), Deutschland (1), Italien (1), Japan (2) Spanien (1), USA (4) Studienzeitraum: Studienbeginn: 11/2015 Geplantes Studienende: 08/2018	Primärer Endpunkt: ABR (behandelte Blutungen) Sekundäre Endpunkte: • ABR (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Reduktion der Anzahl Blutungen (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung durch Komplikationen • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HAVEN 2 (BH29992)	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase III	Kinder (< 12 Jahre; 12-17 Jahre mit einem Körpergewicht < 40 kg) mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Emicizumab-Prophylaxe und Vorbehandlung mit BPA in NIS (BH29768) (N = 13)	Behandlung: 52 Wochen	Sechs Studienzentren in sechs Ländern: Deutschland (1), Italien (1), Japan (1), Spanien (2), USA (1) Studienzeitraum: Studienbeginn: 06/2016 Geplantes Studienende: 07/2018	• ABR (behandelte Blutungen, alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Abwesenheitstage von Tagesstätte/Schule • Belegtage im Krankenhaus • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit • Pharmakodynamik (Biomarker, FVIII-Antikörper) • Pharmakokinetische Parameter (C_{trough}) • Immunogenität (Antikörper gegen Emicizumab)

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; BE: Bethesda-Einheit; BPA: Bypassing-Präparat; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; **Quelle**: (26, 27, 35, 42, 68, 70)

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

Studie	Intervention	Vorbehandlung
NIS (BH29768)	Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten: aPCC (FEIBA NF)	-
HAVEN 1 (BH29884)	Emicizumab: Startdosis von 3 mg / kg / Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg / kg / Woche subkutan	Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten im Rahmen der NIS (BH29768) (Kohorte A)
HAVEN 2 (BH29992)	Emicizumab: Startdosis von 3 mg / kg / Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg / kg / Woche subkutan	Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten im Rahmen der NIS (BH29768) (Kohorte B)

Demographische Daten zu den Patienten in der NIS (BH29768) wurden erhoben, sofern diese aus der klinischen Routinepraxis verfügbar waren. Daher beschränken sich die im Folgenden dargestellten Charakteristika der Studienpopulation auf die Informationen, die im Rahmen der NIS berichtet wurden.

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen (Erwachsene/Jugendliche) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Geschlecht		
n	18	18
Männlich, n (%)	18 (100)	18 (100)
Alter (Jahre)		
n	18	18
Mittelwert (SD)	29,0 (17,5)	29,7 (17,5)
Median	23,5	24,0
Min – Max	12 – 66	12 – 67
Gewicht (kg)		
n	16	18
Mittelwert (SD)	68,8 (17,54)	69,3 (17,37)
Median	69,9	70,5
Min – Max	40 – 95,6	40 – 95
Abstammung (Anzahl; %)		
n	18	18
Amerikanische Ureinwohner	0	0
Asiatisch	4 (22,2)	4 (22,2)
Schwarz/Afroamerikanisch	1 (5,6)	1 (5,6)
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	0	0
Kaukasisch	13 (72,2)	13 (72,2)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)		
n	18	18
Mild	0	0
Mittelschwer	1 (5,6)	1 (5,6)
Schwer	17 (94,4)	17 (94,4)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)		
n	-	18
Mittelwert (SD)	-	253,9 (142,4)
Median	-	213,8
Min – Max	-	24 – 578
n	-	18
< 24 Monate	-	1 (5,6)
24 – < 48 Monate	-	0
48 – < 72 Monate	-	0
≥ 72 Monate	-	17 (94,4)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)		
n	-	18
Mittelwert (SD)	-	689,1 (1010)
Median	-	249,5
Min – Max	-	22 – 3712
n	-	18
< 5 BE	-	0
≥ 5 BE	-	18 (100,0)
Unbekannt	-	0
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)		

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
n	-	18
Ja	-	10 (55,6)
Nein	-	8 (44,4)
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)		
n	-	9
Mittelwert (SD)	-	8,5 (6,96)
Median	-	7,78
Min – Max	-	0,9 – 20,3
n	-	18
< 2 Jahre	-	2 (11,1)
2 – 5 Jahre	-	2 (11,1)
> 5 Jahre	-	5 (27,8)
Unbekannt	-	9 (50,0)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	-	18
Prothrombinkomplex-Konzentrat	-	18 (100,0)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	1 (5,6)
FVIII	-	0
Andere	-	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt		
n	18	18
Mittelwert (SD)	9,1 (10,7)	13,2 (10,3)
Median	6	9,0
Min – Max	2 – 48	2 – 24
< 9	11 (61,1 %)	8 (44,4)
≥ 9	7 (38,9 %)	10 (55,6)
Zielgelenke vor Studieneintritt		
n	18	18
Mittelwert (SD)	1,5 (1,6)	1,5 (1,6)
Median	1,5	1,5
Min – Max	0 – 5	0 – 5
Kein Zielgelenk	8 (44,4 %)	8 (44,4 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	10 (55,6 %)	10 (55,6 %)
1 Gelenk	1 (10,0 %)	1 (10,0 %)
> 1 Gelenk	9 (90,0 %)	9 (90,0 %)

*Mehrfachnennung möglich
Abkürzungen: -: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; **Quelle:** (71, 72)

Kinder

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen (Kinder) – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividuelle Vergleiche)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Geschlecht		
n	13	13
Männlich, n (%)	13 (100)	13 (100)
Alter (Jahre)		
n	13	13
Mittelwert (SD)	7,4 (2,18)	8,4 (2,22)
Median	8	9,1
Min – Max	3 – 11	4 – 12
Gewicht (kg)		
n	13	13
Mittelwert (SD)	30,3 (13,2)	31,8 (13,3)
Median	27,5	29,5
Min – Max	15 – 60	17 – 62
Abstammung (Anzahl; %)		
n	13	13
Asiatisch	3 (23,1)	3 (23,1)
Kaukasisch	9 (69,2)	9 (69,2)
Unbekannt	1 (7,7)	1 (7,7)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)		
n	13	13
Mild	1 (7,7)	1 (7,7)
Mittelschwer	0	0
Schwer	12 (92,3)	12 (92,3)
Zeit seit der Hemmkörper-Diagnose (Monate)		
n	-	13
Mittelwert (SD)	-	80,1 (28,14)
Median	-	83,84
Min – Max	-	38 – 119
n	-	13
< 24 Monate	-	0
24 – < 48 Monate	-	3 (23,1)
48 – < 72 Monate	-	1 (7,7)
≥ 72 Monate	-	9 (69,2)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)		
n	-	13
Mittelwert (SD)	-	1099 (1962)
Median	-	238
Min – Max	-	70 – 7200
n	-	13
< 5 BE	-	0
≥ 5 BE	-	13 (100,0)
Unbekannt	-	0
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)		
n	-	13
Ja	-	12 (92,3)
Nein	-	1 (7,7)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)		
n	-	11
Mittelwert (SD)	-	5,5 (3,06)
Median	-	5,22
Min – Max	-	1,23 – 9,84
n	-	13
< 2 Jahre	-	1 (7,7)
2 – 5 Jahre	-	4 (30,8)
> 5 Jahre	-	6 (46,2)
Unbekannt	-	2 (15,4)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	-	13
Prothrombinkomplex-Konzentrat	-	12 (92,3)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	1 (7,7)
Faktor VIII	-	0
Andere	-	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt		
n	13	13
Mittelwert (SD)	6,1 (3,0)	13,5 (10,7)
Median	5,0	8,0
Min – Max	4 – 15	2 – 35
< 9	12 (92,3 %)	7 (53,8 %)
≥ 9	1 (7,7 %)	6 (46,2 %)
Zielgelenke vor Studieneintritt		
n	13	13
Mittelwert (SD)	0,5 (0,7)	0,5 (0,7)
Median	0,0	0,0
Min – Max	0 – 2	0 – 2
Kein Zielgelenk	8 (61,5 %)	8 (61,5 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	5 (38,5 %)	5 (38,5 %)
1 Gelenk	4 (80,0 %)	4 (80,0 %)
> 1 Gelenk	1 (20,0 %)	1 (20,0 %)

*Mehrfachnennung möglich; **Abkürzungen**: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; **Quelle**: (73, 74)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Ein intraindividueller Vergleich wurde in das Gesamtkonzept der pivotalen Studienplanung sowohl für Erwachsene/Jugendliche (HAVEN 1) als auch Kinder (HAVEN 2) zusätzlich aufgenommen, um die im Versorgungsalltag neben der Bedarfsbehandlung angewendeten Routineprophylaxe zu berücksichtigen. Jeder einzelne Patient in der HAVEN 1/HAVEN 2, der zuvor an der NIS teilgenommen hat, ist seine eigene Kontrolle. Damit ist dieser Ansatz unabhängig von der erhöhten Variabilität der Baseline-Blutungsraten zwischen den einzelnen Patienten sowie der patientenindividuellen Wahrnehmung und Berichterstattung von Blutungsepisoden. Der Vergleich wird als robust angesehen, da alle Patienten, die aus der HAVEN 1/HAVEN 2 in die intraindividuelle Analyse eingeschlossen wurden, an der NIS teilgenommen haben. Somit steht für diese Patienten die gleiche Granularitätsebene patientenbezogener Daten sowie Daten zu Blutungsepisoden und Hämophilie A-Medikation für beide Behandlungs- bzw. Beobachtungsperioden zur Verfügung.

Für die intraindividuellen Vergleiche wurden nur Patienten herangezogen, die im Rahmen der NIS eine Routineprophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) erhielten. Da nur aPCC (FEIBA NF) für die Routineprophylaxe in Deutschland zugelassen ist, wurden Patienten, die eine Prophylaxe mit rFVIIa erhielten, ausgeschlossen.

Eine Übersicht des intraindividuellen Vergleiches für Erwachsene/Jugendliche sowie für die pädiatrische Population ist zu Beginn dieses Abschnittes in Abbildung 14 bzw. Abbildung 15 dargestellt. Im Folgenden werden die für den intraindividuellen Vergleich herangezogenen Studien einzeln beschrieben.

NIS (BH29768)

Studiendesign und Studienpopulation

Bei der Studie BH29768 handelt es sich um eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Studie zur Dokumentation von Blutungsereignissen, der Behandlung von Blutungen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Verträglichkeit und weiteren Endpunkten bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit Hämophilie A mit und ohne FVIII-Hemmkörpern. Patienten wurden entsprechend der klinischen Routinepraxis behandelt. Die Studie wurde ergänzend zu den interventionellen Phase-III-Studien für Emicizumab konzipiert. Allen Patienten wurde nach Abschluss der NIS die Teilnahme an den nachfolgenden interventionellen Emicizumab-Studien (HAVEN 1 und HAVEN 2) angeboten.

Patienten jeden Alters mit Hämophilie A wurden einer der drei Kohorten zugeteilt:

- Kohorte A: Patienten ≥ 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern
- Kohorte B: Patienten < 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern

- Kohorte C: Patienten ≥ 12 Jahre ohne FVIII-Hemmkörper

Gemäß Zulassung sind für das vorliegende Anwendungsgebiet nur Kohorte A und Kohorte B relevant (2). Daher werden nachfolgend ausschließlich diese Kohorten beschrieben.

Patienten erhielten ihre routinemäßige Betreuung; eine experimentelle therapeutische Intervention wurde im Rahmen der Studie nicht durchgeführt. Basierend auf dem jeweiligen Behandlungsschema vor Studienbeginn wurden die Patienten in eine der folgenden Gruppen kategorisiert:

- Episodische Gruppe: Patienten unter Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Kohorte A und B) als primäre Behandlungsmodalität;
- Prophylaxe-Gruppe: Patienten unter Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (Kohorte A und B);

Eine Übersicht des Studiendesigns ist in Abbildung 17 dargestellt. Das Studienende der NIS war definiert als der Zeitpunkt, zu dem der zuletzt aufgenommene Patient das letzte Mal untersucht wurde. Dieser Zeitpunkt war erreicht, nachdem der zuletzt aufgenommene Patient sechs Monate (drei Monate bei Patienten von 0 – 2 Jahren) beobachtet wurde oder in eine der nachgeschalteten interventionellen Emicizumab-Studien wechselte.

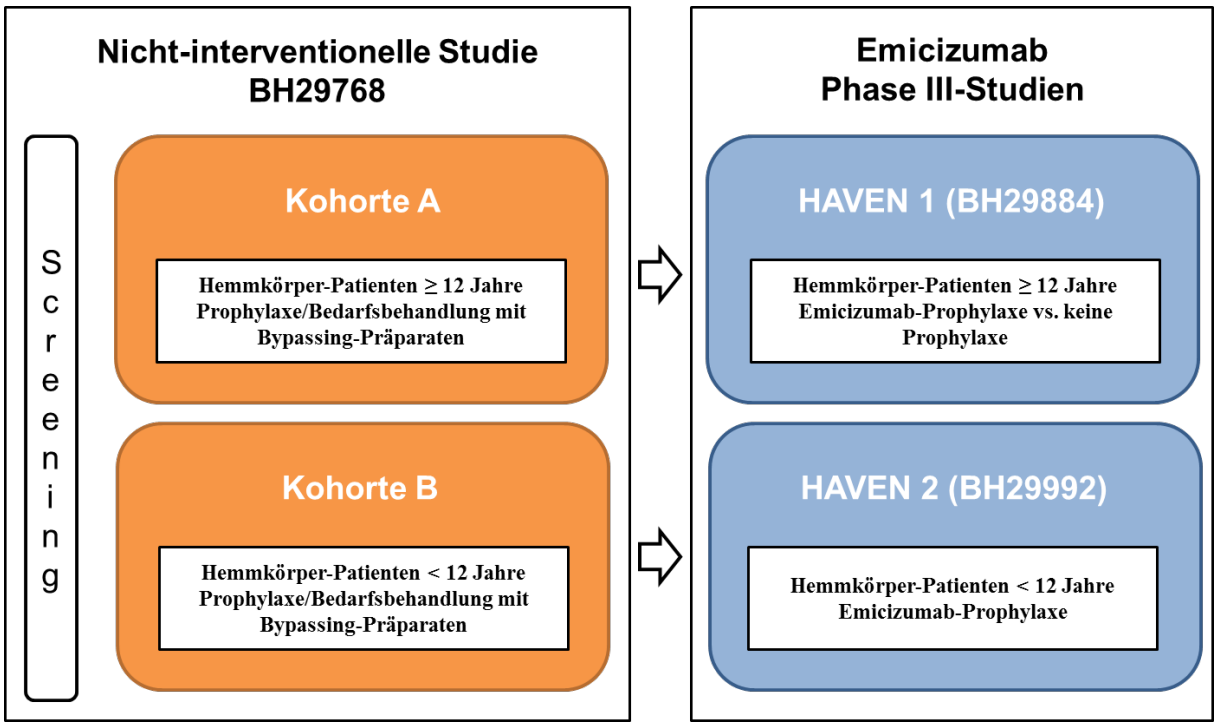


Abbildung 17 Übersicht Studiendesign NIS (BH29768)

Für den intraindividuellen Vergleich wurden ausschließlich die Patienten aus Kohorte A (für Patienten ≥ 12 Jahre) bzw. Kohorte B (für Patienten < 12 Jahre) herangezogen, die prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden. Da nur aPCC (FEIBA NF) für die Routine-

prophylaxe in Deutschland zugelassen ist, wurden Patienten, die zeitweise zusätzlich eine Prophylaxe mit rFVIIa erhielten, aus der Analyse zum indirekten Vergleich ausgeschlossen. Eine Übersicht des intraindividuellen Vergleichs ist in Abbildung 14 und Abbildung 15 dargestellt.

Endpunkte

Das primäre Studienziel war die Erhebung der Anzahl und Art aufgetretener Blutungsereignisse im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis sowie die Berechnung der ABR. Sekundäre Endpunkte waren: Dokumentation des Behandlungsregimes (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung), der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und des Gesundheitsstatus sowie Informationen zur Belastung der Pflegeperson bei Kindern < 12 Jahren und zur Verträglichkeit.

HAVEN 1 (BH29884)

Studiendesign, Studienpopulation und Intervention

Bei der HAVEN 1 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Das Ziel der Studie war der Nachweis einer Überlegenheit der Wirksamkeit sowie Dokumentation von Verträglichkeit und Pharmakokinetik von prophylaktisch verabreichten Emicizumab im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Eingeschlossen wurden jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre) und erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Hämophilie A mit einer dokumentierten ausgeprägten FVIII-Hemmkörperentwicklung („hochtitriger Hemmkörper“; ≥ 5 BE) in der Anamnese.

Neben dem randomisierten kontrollierten Teil der Studie (detaillierte Beschreibung in Abschnitt 4.3.1.2.1) waren im Studiendesign zwei weitere, nicht-randomisierte Arme vorgesehen:

- Arm C: Patienten vormals unter Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten;
- Arm D: Patienten vormals unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten, die vor Abschluss der Rekrutierung nicht mehr in die Arme A, B oder C eingeschlossen werden konnten;

In beiden Armen wurden Patienten im Rahmen der HAVEN 1 prophylaktisch mit Emicizumab behandelt (Anfangsdosis 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich für den Rest der Studienlaufzeit).

Der im Studienprotokoll präspezifizierte intraindividuelle Vergleich wurde mit Patienten aus Arm C durchgeführt, die vor Studienbeginn prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden und in der vorgeschalteten prospektiven NIS beobachtet wurden. Da nur aPCC (FEIBA NF) für die Routineprophylaxe in Deutschland zugelassen ist, wurden die Patienten in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossen, die prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden. Patienten, die ausschließlich eine Prophylaxe mit rFVIIa erhielten, wurden nicht in die Analyse aufgenommen, da dies nicht einer Routineprophylaxe im Sinne der vom G-BA definierten ZVT entspricht. rFVIIa ist für die Routineprophylaxe in Deutschland nicht zugelassen. Eine Übersicht des intraindividuellen Vergleichs ist in Abbildung 14 dargestellt.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die ABR behandelter Blutungen. Des Weiteren wurden die ABR weiterer Blutungsarten, der Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Verträglichkeit sowie pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter erhoben.

HAVEN 2 (BH29992)

Studiendesign, Studienpopulation und Intervention

Bei der HAVEN 2 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie mit einer Dauer von 52 Wochen. Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten unter 12 Jahren sowie Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht von < 40 kg mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, die zuvor prophylaktisch oder episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden. Im Rahmen der HAVEN 2 erhielten die Patienten eine Prophylaxe mit Emicizumab bestehend aus einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis). Eine detaillierte Beschreibung der Studie ist in Abschnitt 4.3.2.3.2.1 zu finden.

In den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten eingeschlossen, die vor Eintritt in die HAVEN 2 prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden und in der vorgeschalteten NIS beobachtet wurden. Da nur aPCC (FEIBA NF) für die Routineprophylaxe in Deutschland zugelassen ist, wurden alle Patienten in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossen, die prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden. Ein Patient, der eine Prophylaxe mit rFVIIa erhielt (siehe Tabelle 4-100), ist in der Analyse berücksichtigt. Da der Anteil an der Gesamtpopulation unter 10 % beträgt, wurde der Patienten nicht aus der Analyse augeschlossen. Eine Übersicht des intraindividuellen Vergleichs ist in Abbildung 15 dargestellt.

Endpunkte

Endpunkte, die in der HAVEN 2 erhoben wurden, waren die ABR verschiedener Blutungsarten, Verträglichkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter.

4.3.2.2.2.2 Verzerrungspotential 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 4-101: 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		
IntraindividuellerVergleich – $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}						
	nein	ja	nein	nein	ja	ja
Intraindividueller Vergleich – NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}						
	nein	ja	nein	nein	ja	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die intraindividuellen Vergleiche basieren auf einem Vorher-Nachher-Vergleich. Patienten fungierten dabei als ihre eigenen Kontrollen und somit ist die Gefahr einer systematischen Verzerrung aufgrund der fehlenden Randomisierung in den intraindividuellen Vergleichen nicht erhöht. Obgleich die Halbwertszeit der einzelnen in aPCC enthaltenen Faktoren bis zu 72 Stunden beträgt (Faktor II), ist die Wirkdauer, gemessen mit einem Thrombingenerationstest, nur 4 bis 7 Stunden (75). Das Verzerrungspotenzial wird durch Carry-Over-Effekte daher nicht erhöht. Die Patienten wurden für die intraindividuellen Vergleiche vom 25. Mai 2015 bis zum 10. Dezember 2015 ($NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}) und vom 23. März 2016 bis zum 11. Juli 2016 (NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}) in der NIS (BH29768) rekrutiert. Diese Patienten wurden vom 7. Dezember 2015 bis zum 29. August 2016 in die HAVEN 1 bzw. vom 21. Juli 2016 bis zum 1. August 2016 in die HAVEN 2 eingeschlossen. Daher ergibt sich weder aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume noch durch saisonale Effekte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent und prospektiv beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP/Protokoll ausgewertet (76, 77). Daher liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, welches sich je nach Endpunkt unterscheiden kann. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

4.3.2.2.3.1 ABR aller Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche

Tabelle 4-102: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse und einer Sensitivitäts-/Ergänzenden Analyse. **Hauptanalyse** • ABR aller Blutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Sensitivitätsanalyse:** • Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR aller Blutungsepisoden (Vorgehen nach Hollander und Wolfe) (78). **Imputation**: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS herangezogen, die prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden und anschließend in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 auf Emicizumab umgestellt wurden ($NIS_{Arm\ C}$/Arm C_{NIS} = 18; NIS_{Prophy} HAVEN 2/HAVEN 2 NIS_{Prophy} = 13). Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument:** Die Definition einer Blutung wurde von den Standardkriterien der ISTH adaptiert. (36) *Alle Blutungen* umfassen sowohl behandelte als auch unbehandelte Blutungen. Zwei unbehandelte Blutungen (keine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren vor Erfassung der zweiten Blutung) derselben Art und am gleichen anatomischen Ort wurden als eine Blutung betrachtet, sofern die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Blutung auftrat. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht in den Endpunkt „alle Blutungen“ eingeschlossen. Eine *behandelte Blutung* beschreibt ein Blutungsereignis, aufgrund dessen bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. Ein zeitgleiches Auftreten einer Blutung sowie einer Behandlung wurde als behandelte Blutung angesehen. Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden als Paar angesehen (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutungsepisode zugeordnet), mit folgender Ausnahme: im Falle eines Auftretens mehrerer Blutungen an einem Tag wurde die darauffolgende Behandlung jeder einzelnen dieser Blutungen zugeordnet. Jede Blutung an einer anderen Stelle wurde als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Behandlung. Blutungen beginnen mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und enden 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die $\leq$ 72 Stunden auseinander lagen, als eine Blutung betrachtet). Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wurde als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Injektion. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht im Rahmen behandelter Blutungen berichtet. Behandelte Blutungsepisoden werden gesondert in Abschnitt 4.3.2.2.3.2 beschrieben. Blutungsereignisse wurden vom Patienten selbst mittels des BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. **Erhebungszeitpunkte:** Täglich
HAVEN 1 (BH29884)	Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-22. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
HAVEN 2 (BH29992)	**Definition und Instrument:** Alle Blutungen umfassen sowohl behandelte als auch unbehandelte Blutungen, mit Ausnahme von Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs. Der Endpunkt „alle Blutungen“ erfüllt die adaptierten ISTH-Kriterien sowie die 72-Stunden-Regel. Für behandelte Blutungen wurde die Regel wie im folgenden Punkt beschrieben umgesetzt. Für nicht-behandelte Blutungen wurde eine behandlungsfreie Zeitspanne von 72 Stunden nach Einsetzen der Blutung angenommen. Eine Blutung wurde als „behandelte Blutung“ betrachtet, wenn direkt danach eine Behandlung mit einer Hämophilie-Medikation durchgeführt wurde (ungeachtet der Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung. Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden als Paar betrachtet (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutung zugeordnet), mit der folgen-

	den Ausnahme: wenn mehrere Blutungen am selben Tag auftraten, so wurde angenommen, dass die darauffolgende Behandlung für jede einzelne dieser Blutungen gezählt wurde. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht zum Endpunkt „behandelte Blutungen“ hinzugezählt. Behandelte Blutungsepisoden werden gesondert in Abschnitt 4.3.2.2.3.2 beschrieben. 72-Stunden-Regel: Zwei Blutungen der gleichen Art (z. B. Gelenk, Muskel, andere) und an der gleichen anatomischen Lokalisation wurden als eine Blutung betrachtet, sollte die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Behandlung für die erste Blutung auftreten. Die letzte Behandlung war definiert als die letzte Behandlung vor Auftreten einer neuen Blutung, entweder am gleichen oder an einem anderen Ort. Diese Regel stimmt mit der oben beschriebenen Definition überein, dass Blutungen und Behandlungen als Paar betrachtet wurden. Blutungsereignisse wurden von der Betreuungsperson des Patienten mittels des BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. Daten konnten, falls erforderlich, bis zu sieben Kalendertage retrospektiv eingetragen werden. Die Daten wurden automatisch vom Handgerät an eine zentralisierte Datenbank weitergeleitet. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens wöchentlich
Fazit	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden wurde in allen im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben. Die Definition einer Blutung war identisch. Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

Tabelle 4-103: Verzerrungsaspekte für ABR aller Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Intraindividueller Vergleich: $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}					
Alle Blutungsepisoden	nein	ja	ja	nein	niedrig
Intraindividueller Vergleich: NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}					
Alle Blutungsepisoden	nein	ja	ja	nein	niedrig

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten, die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den sonstigen Vergleichen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Endpunkte bei den Patienten, die nicht sowohl in der NIS als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind

damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse der Blutungsraten war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines Negativ-binomialen Regressionsmodells. Um die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern der Patienten zu berücksichtigen, wurde die individuelle Beobachtungszeit (Tag der Randomisierung bis Tag der Visite zu Woche 24 oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen.

Die Art der Blutungen kann mit der vom „Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)“ festgelegten Blutungsdefinitionen, die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, über den BMQ (Bleed/Medication Questionnaire) Fragebogen objektiv erhoben und ausgewertet werden (36, 40, 49, 76, 79).

Die Erhebung der Blutungsraten ist somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen und der Publikation ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Im Folgenden wird auf den intraindividuellen Vergleich derjenigen Patienten eingegangen, die in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 eine Emicizumab-Prophylaxe erhielten und bei denen zuvor in der NIS eine Routineprophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) durchgeführt wurde. Die Endpunkte werden für die erwachsene/jugendliche und die pädiatrische Patientenpopulation dargestellt.

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

Hauptanalyse

ABR aller Blutungsepisoden

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-104: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Alle Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	25,22 [18,06; 35,22]	3,98 [1,94; 8,19]
ABR-Verhältnis	0,16	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,07; 0,34	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (80)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) ($NIS_{Arm\ C}$) für erwachsene und jugendliche Patienten einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden. Die ABR wurde um 84 % reduziert (ABR-Verhältnis: 0,16 [0,07; 0,34]; p-Wert < 0,0001).

Kinder

Tabelle 4-105: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Alle Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	29,91 [18,94; 47,25]	4,69 [2,20; 10,00]
ABR-Verhältnis	0,16	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,07; 0,36	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (81)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 2 NIS_{Prophy}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) (NIS_{Prophy} HAVEN 2) für pädiatrische Patienten einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden. Die ABR behandelter Blutungsepisoden wurde um 84 % reduziert (ABR-Verhältnis: 0,16 [0,07; 0,36]; p-Wert < 0,0001).

Sensitivitätsanalyse

Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR aller Blutungsepisoden

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-106: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Alle Blutungsepisoden		
ABR, median [95 % KI]	17,26 [10,65; 39,57]	1,41 [0,00; 3,56]
Hodges-Lehmann-Schätzer	-18,71	
95 % KI	-29,07; -10,67	
p-Wert[W]	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; W: Wilcoxon-Test; **Quelle**: (80)		

Die Sensitivitätsanalyse bestätigt für den Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden bei erwachsenen und jugendlichen Patienten eine statistisch signifikante Reduktion für die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten ($NIS_{Arm\ C}$); (HL-Schätzer: -18,71 [95 % KI: -29,07; -10,67]; p-Wert < 0,0001). Dies entspricht einer medianen Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden um -18,71.

Kinder

Tabelle 4-107: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Alle Blutungsepisoden		
ABR, median [95 % KI]	17,90 [11,98; 44,47]	2,57 [0,00; 7,68]
Hodges-Lehmann-Schätzer	-20,12	
95 % KI	-43,86; -9,56	
p-Wert[W]	0,0005	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; W: Wilcoxon-Test; **Quelle**: (81)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 2 NIS_{Prophy}) hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy} HAVEN 2) für den Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden in der pädiatrischen Studienpopulation eine statistisch signifikante Reduktion (HL-Schätzer: -20,12 [95 % KI: -43,86; -9,56]; p-Wert = 0,0005). Dies entspricht einer medianen Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden um -20,12.

Zusätzliche Analysen zum Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden liefert der historische Vergleich dargestellt in Abschnitt 4.3.2.3.3.1.1.

4.3.2.2.3.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche

Tabelle 4-108: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse und zwei Sensitivitäts-/Ergänzenden Analysen. **Hauptanalyse** • ABR basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Ergänzende Analyse:** • ABR behandelter Blutungsepisoden nach Lokalisation und Art (Spontanblutungsepisoden, traumatische Blutungsepisoden, Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs) basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Sensitivitätsanalyse:** • Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR behandelter Blutungsepisoden (Vorgehen nach Hollander und Wolfe (78)). **Imputation und Zensierung**: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS herangezogen, die prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden und anschließend in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 auf Emicizumab umgestellt wurden ($NIS_{Arm\ C}$/Arm C_{NIS} = 18; NIS_{Prophy} HAVEN 2/HAVEN 2 NIS_{Prophy} = 13) Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.
BH29768 (NIS)	**Definition und Instrument**: Die Definition einer Blutung wurde von den Standardkriterien der ISTH adaptiert. (36) Eine *behandelte Blutung* wurde als Blutungsereignis definiert, bei dem Gerinnungsfaktoren zur Behandlung von Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) verabreicht werden; ein zeitgleiches Auftreten einer Blutung sowie einer Behandlung wurde als behandelte Blutung angesehen; Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden als Paar angesehen (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutungsepisode zugeordnet), mit folgender Ausnahme: im Falle eines Auftretens mehrerer Blutungen an einem Tag wurde die darauffolgende Behandlung jeder einzelnen dieser Blutungen zugeordnet. Jede Blutung an einer anderen Stelle wurde als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Behandlung. Blutungen beginnen mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und enden 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die $\leq$ 72 Stunden auseinander lagen, als eine Blutung betrachtet). Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wurde als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Injektion. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht im Rahmen behandelter Blutungen berichtet. Blutungsereignisse wurden vom Patienten selbst mittels des BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. **Erhebungszeitpunkte:** Täglich
HAVEN 1 (BH29884)	Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-22. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
HAVEN 2 (BH29992)	**Definition und Instrument:** Eine Blutung wurde als „behandelte Blutung“ betrachtet, wenn direkt danach eine Behandlung mit einer Hämophilie-Medikation durchgeführt wurde (ungeachtet der Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung. Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden als Paar betrachtet (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutung zugeordnet), mit der folgenden Ausnahme: wenn mehrere Blutungen am selben Tag auftraten, so wurde angenommen, dass die darauffolgende Behandlung für jede einzelne dieser Blutungen gezählt wurde. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht zum Endpunkt „behandelte Blutungen“ hinzugezählt. 72-Stunden-Regel: Zwei Blutungen der gleichen Art (z. B. Gelenk, Muskel, andere) und an der gleichen anatomischen Lokalisation wurden als eine Blutung betrachtet, sollte die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Behandlung für die erste Blutung auftreten. Die letzte Behandlung war definiert als die letzte Behandlung vor Auftreten einer neuen Blutung, entweder am gleichen oder

	an einem anderen Ort. Diese Regel stimmt mit der oben beschriebenen Definition überein, dass Blutungen und Behandlungen als Paar betrachtet wurden. Blutungsereignisse wurden von der Betreuungsperson des Patienten mittels des BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. Daten konnten, falls erforderlich, bis zu sieben Kalendertage retrospektiv eingetragen werden. Die Daten wurden automatisch vom Handgerät an eine zentralisierte Datenbank weitergeleitet. **Erhebungszeitpunkte:** Wöchentlich
Fazit	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden wurde in allen im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben. Die Definition einer Blutung wurde identisch definiert. Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte für ABR behandelter Blutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Intraindividueller Vergleich: $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}					
Behandelte Blutungen	nein	ja	ja	nein	niedrig
Intraindividueller Vergleich: NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}					
Behandelte Blutungen	nein	ja	ja	nein	niedrig

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten, die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den sonstigen Vergleichen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Endpunkte bei den Patienten, die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Ein Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsraten besteht nicht. Es gibt lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten, die nach klaren Kriterien vorab im Protokoll spezifiziert wurden. Somit können alle Blutungsraten objektiv ausgewertet werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für alle Blutungsraten als niedrig eingestuft.

Hauptanalyse

ABR behandelter Blutungsepisoden

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-110: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	15,25 [10,54; 22,07]	1,85 [0,65; 5,30]
ABR-Verhältnis	0,12	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,05; 0,32	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (80)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten ($NIS_{Arm\ C}$) für erwachsene und jugendliche Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller behandelten Blutungen. Die ABR wurde um 88 % reduziert (ABR-Verhältnis 0,12 [95 % KI: 0,05; 0,32]; p-Wert < 0,0001).

Kinder

Tabelle 4-111: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	16,81 [11,99; 23,56]	0,35 [0,13; 1,00]
ABR-Verhältnis	0,02	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,01; 0,06	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (81)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 2 NIS_{Prophy}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy} HAVEN 2) für pädiatrische Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller behandelten Blutungen. Die ABR wurde um 98 % reduziert (ABR-Verhältnis 0,02 [95 % KI: 0,01; 0,06]; p-Wert < 0,0001).

Ergänzende Analysen

ABR behandelter Blutungsepisoden nach Art

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-112: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Spontanblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	11,85 [7,37; 19,05]	1,81 [0,55; 5,93]
ABR-Verhältnis	0,15	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,05; 0,44	
p-Wert	0,0005	
Traumatische Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	3,88 [2,66; 5,65]	0,22 [0,11; 0,45]
ABR-Verhältnis	0,06	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,03; 0,12	
p-Wert	< 0,0001	
Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs		
ABR [95% KI]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
ABR-Verhältnis	n.b.	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	[n.b.; n.b.]	
p-Wert	n.b.	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; **Quelle**: (80)

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) ($NIS_{Arm\ C}$) eine signifikante Reduktion der ABR behandelter Spontanblutungsepisoden (ABR-Verhältnis: 0,15 [0,05; 0,44]; p-Wert = 0,0005) sowie behandelter traumatischer Blutungsepisoden (ABR-Verhältnis: 0,06 [0,03; 0,12]; p-Wert < 0,0001). Dies entspricht einer Reduktion der ABR um 85 % bzw. 94 %. Es traten keine Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs auf.

Kinder

Tabelle 4-113: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Spontanblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
ABR-Verhältnis	n.b.	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	[n.b.; n.b.]	
p-Wert	n.b.	
Traumatische Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	9,39 [5,80; 15,21]	0,35 [0,12; 1,00]
ABR-Verhältnis	0,04	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,01; 0,10	
p-Wert	< 0,0001	
Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs		
ABR [95% KI]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
ABR-Verhältnis	n.b.	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	[n.b.; n.b.]	
p-Wert	n.b.	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; **Quelle**: (81)

Die Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 2 NIS_{Prophy}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) (NIS_{Prophy} HAVEN 2) eine signifikante Reduktion der ABR behandelter traumatischer Blutungsepisoden (ABR-Verhältnis: 0,04 [0,01; 0,10]; p-Wert < 0,0001). Dies entspricht einer Reduktion der ABR um 96 %. Es traten keine Spontanblutungen oder Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs auf.

Sensitivitätsanalysen

Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR behandelter Blutungsepisoden

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-114: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intra-individuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR, median [95 % KI]	11,98 [6,47; 19,52]	0,32 [0,00; 2,42]
Hodges-Lehmann-Schätzer	-11,71	
95 % KI	-18,14; -6,76	
p-Wert[W]	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; W: Wilcoxon-Test; **Quelle**: (80)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten ($NIS_{Arm\ C}$) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten für den Endpunkt ABR aller behandelten Blutungsepisoden eine statistisch signifikante Reduktion (HL-Schätzer: -11,71 [95 % KI: -18,14; -6,76]; p-Wert < 0,0001). Dies entspricht einer medianen Reduktion der ABR aller behandelten Blutungsepisoden um -11,71.

Kinder

Tabelle 4-115: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intra-individuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR, median [95 % KI]	14,27 [7,16; 31,76]	0,00 [0,00; 0,89]
Hodges-Lehmann-Schätzer	-16,09	
95 % KI	-23,01; -8,98	
p-Wert[W]	0,0005	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; W: Wilcoxon-Test; **Quelle**: (81)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 2 NIS_{Prophy}) hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy} HAVEN 2) für den Endpunkt ABR aller behandelten Blutungsepisoden in der pädiatrischen Studienpopulation eine statistisch signifikante Reduktion (HL-Schätzer -16,09 [95 % KI: -23,01; -8,98]; p-Wert = 0,0005). Dies entspricht einer medianen Reduktion der ABR aller behandelten Blutungsepisoden um -16,09.

4.3.2.2.3.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – intraindividuelle Vergleiche

Tabelle 4-116: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse und zwei Sensitivitäts-/Ergänzenden Analysen. **Hauptanalyse:** • ABR von Gelenkblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Ergänzende Analyse:** • ABR für Zielgelenkblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Sensitivitätsanalyse:** • Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR von Gelenkblutungsepisoden (Vorgehen nach Hollander und Wolfe (78)). **Imputation und Zensierung**: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS herangezogen, die prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden und anschließend in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 auf Emicizumab umgestellt wurden ($NIS_{Arm\ C}$/Arm C_{NIS} = 18; NIS_{Prophy} HAVEN 2/HAVEN 2 NIS_{Prophy} = 13). Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument**: Gelenkblutungen wurden definiert als ungewöhnliches Gefühl („Aura“) im Gelenk, in Kombination mit den folgenden Anzeichen: • Zunehmende Schwellung oder Wärme der Hautstellen über dem betroffenen Gelenk; • Zunehmender Schmerz; • Progressive Bewegungseinschränkung oder erschwerte Bewegung der Gliedmaßen im Vergleich zu Baseline; Ein Zielgelenk wurde folgendermaßen definiert: Großes Gelenk (z. B. Hüfte, Ellbogen, Handgelenk, Schulter, Knie und Knöchel), in dem wiederholt Blutungen auftreten (≥ drei Blutungen in dasselbe Gelenk innerhalb eines zusammenhängenden Zeitraums von sechs Monaten); Blutungsereignisse wurden vom Patienten selbst mit dem BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. **Erhebungszeitpunkte:** Täglich
HAVEN 1 (BH29884)	Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-31. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
HAVEN 2 (BH29992)	**Definition und Instrument**: Eine Gelenkblutungsepisode wurde definiert als Blutung, bei der als Blutungstyp „Gelenk“ angegeben wurde. In die Analyse des Endpunkts sind nur die behandelten Blutungen eingeschlossen worden, die die 72-Stunden-Regel erfüllten (detaillierte Beschreibung in Tabelle 4-108). Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden ausgeschlossen. Zielgelenke umfassen alle großen/wichtigen Gelenke, in denen wiederholt Blutungen aufgetreten sind (d. h. ≥ drei Blutungen in dasselbe Gelenk über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Eintritt in die Studie). Die Zielgelenke vor Studieneintritt wurden mittels des eCRF identifiziert. Einblutungen in Zielgelenke während der Wirksamkeitsperiode wurden folgendermaßen bestimmt: zunächst wurden die Blutungen ausgewählt, welche die Definition einer behandelten Gelenkblutung erfüllten. Anschließend wurden davon die Blutungen gezählt, die in einem Zielgelenk auftraten, welches vor Studieneintritt definiert wurde. Zielgelenke waren: Schulter, Ellbogen, Handgelenk, Finger/Daumen, Hüfte, Knie, Knöchel, Fußfläche/Ferse und Zehen; Blutungsereignisse wurden von der Betreuungsperson des Patienten mittels des BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. Daten konnten, falls erforderlich, bis zu sieben Kalendertage retrospektiv eingetragen werden. Die Daten wurden automatisch vom Handgerät an eine zentralisierte Datenbank weitergeleitet. **Erhebungszeitpunkte:** Wöchentlich
Fazit	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden wurde in allen im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben. Die Definition einer Blutung bzw. Gelenk-/Zielgelenkblutung wurde identisch definiert. Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

Tabelle 4-117: Verzerrungsaspekte für ABR – intraindividuelle Vergleiche

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Intraindividueller Vergleich: $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}					
Gelenkblutungen	nein	ja	ja	nein	niedrig
Intraindividueller Vergleich: NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}					
Gelenkblutungen	nein	ja	ja	nein	niedrig

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten, die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den sonstigen Vergleichen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Endpunkte bei den Patienten, die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Ein Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsraten besteht nicht. Es gibt lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten, die nach klaren Kriterien vorab im Protokoll spezifiziert wurden. Somit können alle Blutungsraten objektiv ausgewertet werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für alle Blutungsraten als niedrig eingestuft.

Hauptanalyse

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-118: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Gelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	3,04 [1,00; 9,23]	0,17 [0,06; 0,52]
ABR-Verhältnis	0,06	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,02; 0,15	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (80)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) ($NIS_{Arm\ C}$) für erwachsene und jugendliche Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller Gelenkblutungsepisoden. Die ABR der Gelenksblutungsepisoden wurde um 94 % reduziert (ABR-Verhältnis 0,06 [95 % KI: 0,02; 0,15]; p-Wert < 0,0001).

Kinder

Tabelle 4-119: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Gelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	6,92 [4,27; 11,23]	0,15 [0,04; 0,51]
ABR-Verhältnis	0,02	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,01; 0,08	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (81)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 2 NIS_{Prophy}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) (NIS_{Prophy} HAVEN 2) für den Endpunkt ABR der Gelenkblutungsepisoden bei pädiatrischen Patienten eine statistisch signifikante Reduktion. Die ABR der Gelenkblutungsepisoden wurde um 98 % reduziert (ABR-Verhältnis 0,02 [95 % KI: 0,01; 0,08]; p-Wert < 0,0001).

Ergänzende Analysen

ABR für Zielgelenkblutungsepisoden

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-120: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Zielgelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	2,00 [0,55; 7,33]	0,13 [0,03; 0,52]
ABR-Verhältnis	0,06	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,03; 0,13	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (80)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIB NF) ($NIS_{Arm\ C}$) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller Zielgelenkblutungsepisoden. Die ABR der Zielgelenkblutungsepisoden wurde um 94 % reduziert (ABR-Verhältnis 0,06 [95 % KI: 0,03; 0,13]; p-Wert < 0,0001).

Kinder

Tabelle 4-121: ABR für Zielgelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Zielgelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
ABR-Verhältnis	n.b.	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	[n.b.; n.b.]	
p-Wert	n.b.	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; **Quelle**: (81)		

Im intraindividuellen Vergleich in der pädiatrischen Population trat in der HAVEN 2 lediglich eine Zielgelenkblutungsepisode auf, so dass ein entsprechendes ABR-Verhältnis nicht berechnet werden konnte.

Sensitivitätsanalysen

Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR von Gelenkblutungsepisoden

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-122: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

	$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**
Gelenkblutungsepisoden		
ABR, median [95 % KI]	0,76 [0,00; 2,79]	0,00 [0,00; 0,00]
Hodges-Lehmann-Schätzer	-1,28	
95 % KI	-3,14; 0,00	
p-Wert[W]	0,0186	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; W: Wilcoxon-Test; **Quelle**: (80)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm C_{NIS}) hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten ($NIS_{Arm\ C}$) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten für den Endpunkt ABR aller Gelenkblutungsepisoden eine statistisch signifikante Reduktion (HL-Schätzer: -1,28 [95 % KI: -3,14; -0,00]; p-Wert = 0,0186). Dies entspricht einer medianen Reduktion der ABR aller Gelenkblutungsepisoden um -1,28.

Kinder

Tabelle 4-123: Hodges-Lehmann-Schätzer für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Kinder)

	NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 13	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 13**
Gelenkblutungsepisoden		
ABR, median [95 % KI]	4,72 [1,43; 14,32]	0,00 [0,00; 0,00]
Hodges-Lehmann-Schätzer	-5,73	
95 % KI	-10,81; -2,74	
p-Wert[W]	0,0010	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; W: Wilcoxon-Test; **Quelle**: (81)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 2 NIS_{Prophy}) hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy} HAVEN 2) für den Endpunkt ABR aller Gelenkblutungsepisoden eine statistisch signifikante Reduktion (HL-Schätzer: -5,73 [95 % KI: -10,08; -2,74]; p-Wert = 0,0010). Dies entspricht einer medianen Reduktion der ABR aller Gelenkblutungsepisoden um -5,73.

Fazit ABR von Gelenkblutungsepisoden im intraindividuellen Vergleich (Jugendliche/Erwachsene, Kinder)

Für alle im Protokoll definierten und auswertbaren ABR von Gelenkblutungsepisoden wurde ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil zu Gunsten einer Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) festgestellt. Die Sensitivitätsanalysen sind konsistent mit der Hauptanalyse und stützen diese.

4.3.2.2.3.4 Gesundheitszustand – intraindividuelle Vergleiche

Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt Gesundheitszustand im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse und zwei Sensitivitäts-/Ergänzenden Analysen. **Hauptanalyse:** • Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte **Sensitivitätsanalysen:** • Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte • ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 **Imputation und Zensierung:** Für die Auswertung im Rahmen des intraindividuellen Vergleichs wurden die Patienten aus der NIS (BH29768) eingeschlossen, die prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden und im Anschluss im Rahmen den Studien HAVEN 1 (BH29884) bzw. HAVEN 2 (BH29992) prophylaktisch mit Emicizumab therapiert wurden (wurden ($NIS_{Arm\ C}$/Arm C_{NIS} = 18; NIS_{Prophy} HAVEN 2/HAVEN 2 NIS_{Prophy} = 13). Es wurden alle Patienten ausgewertet, für die sowohl in der NIS als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Die Analyse wurde mit einer Non-Responder-Imputation durchgeführt.
BH29768 (NIS)	**Definition und Instrument:** Analog zur HAVEN 1 wurde der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L ermittelt, einem validen, generischen patientenberichteten Lebensqualitätsbogen. Die VAS umfasst den Wertebereich von null (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Angaben zum Gesundheitszustand des Patienten wurden mittels eines elektronischen Handgeräts vom Patienten selbst erfasst. Der Gesundheitszustand wurde nur von Erwachsenen und Jugendlichen erfasst. Kinder waren von der Analyse ausgeschlossen. **Erhebungszeitpunkte:** Alle vier Wochen und zum Zeitpunkt einer Blutung.
HAVEN 1 (BH29884)	Ausführliche Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-33. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt einer Blutung und alle vier Wochen.
HAVEN 2 (BH29992)	Nicht zutreffend; der Gesundheitszustand wurde in der HAVEN 2 (BH29992) nicht erhoben.
Fazit	Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in beiden im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben (gleicher Fragebogen (EQ-5D-5L), patientenberichtete Erhebung unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts). Vergleichbarkeit ist damit gegeben.

Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für Gesundheitszustand – intraindividuelle Vergleiche

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Intraindividueller Vergleich: $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}					
EQ-5D-VAS	nein	ja	ja	nein	hoch

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten, die

sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den sonstigen Vergleichen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Endpunkte bei den Patienten, die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Für alle Visiten nach Baseline wurde auf Basis der beiden ITT-Populationen die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten der EQ-5D-VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote ≥ 70 % in Arm C. In der NIS (BH29768) waren die Rücklaufquoten generell hoch.

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand mit der EQ-5D-VAS insgesamt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-126: EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der NIS und der HAVEN 1

Zeitpunkt	**$NIS_{Arm\ C}$**			**Arm C_{NIS}**		
	Patienten in Studie n/N (%)	**Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und Woche 25 n/N (%)**	**Patienten in Studie n/N (%)**	**Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und Woche 25 n/N (%)**
Studienbeginn	18/18 (100,0 %)	16/18 (88,9 %)	11/18 (61,1 %)	18/18 (100,0 %)	18/18 (100,0 %)	16/18 (88,9 %)
Woche 25	14/18 (77,8 %)	13/18 (72,2 %)		18/18 (100,0 %)	16/18 (88,9 %)	

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Statistik**: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; **Quelle**: (82)

Hauptanalyse

Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-127: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
5 / 18 (27,8)	8 / 18 (44,4)	0,17 [-0,19; 0,52]	1,82 [0,47; 7,13]	1,60 [0,57; 4,47]	0,3701
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (82)					

Der Vergleich der Response-Raten unter Anwendung der validierten MID (10 Punkte) für die Analyse der EQ-5D-VAS zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Arm C_{NIS}, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (siehe Tabelle 4-127).

Wie in Tabelle 4-124 beschrieben wurde der Endpunkt Gesundheitszustand in der HAVEN 2 nicht erhoben. Daher können für Kinder hierzu keine Aussagen gemacht werden.

Sensitivitätsanalysen

Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-128: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
$NIS_{Arm\ C}$ N = 18	**Arm C_{NIS} N = 18**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
6 / 18 (33,3)	9 / 18 (50,0)	0,17 [-0,22; 0,55]	1,66 [0,47; 5,83]	1,50 [0,57; 3,92]	0,4086
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (82)					

Der Vergleich der Response-Raten für die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Auswertung der EQ-5D-VAS unter Anwendung der MID von 7 Punkten zeigt einen Vorteil zu Gunsten von Arm C_{NIS}, der jedoch nicht statistisch signifikant ist (siebe Tabelle 4-128).

ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-129: ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Erwachsene/Jugendliche)

$NIS_{Arm\ C}$			Arm C_{NIS}			Behandlungseffekt
n/N	**MW (SD)**	**Veränderung MW (SE)**	**n/N**	**MW (SD)**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD [95% KI] p-Wert**
11/14	59,39 (29,14)	-5,35 (5,86)	16/18	78,75 (23,66)	11,25 (4,84)	16,60 [0,88; 32,31] 0,0394

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, SD: Standardabweichung; **Quelle**: (82)

In der als Sensitivitätsanalyse durchgeführten ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 wurde ein statistisch signifikanter Vorteil zu Gunsten von Arm C_{NIS} festgestellt (siehe Tabelle 4-129). Eine Übersicht der Mittelwerte des Haem-A-QoL Gesamtscores ist in Abbildung 18 dargestellt. Die Mittelwerte wurden anhand aller ausgefüllten Fragebögen der jeweiligen Visiten berechnet.

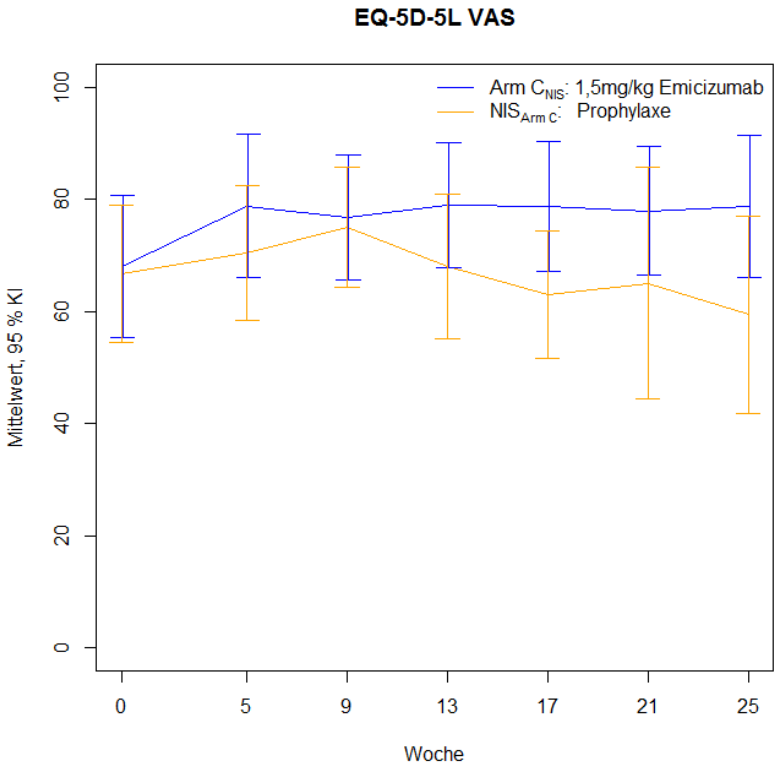


Abbildung 18: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen der EQ-5D-VAS ab Baseline bis Woche 25 (82)

Fazit Gesundheitszustand im intraindividuellen Vergleich (Jugendliche/Erwachsene)

Die Analysen zum Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D-VAS, zeigen für die Responderanalysen mit den validierten MID von 10 und 7 Punkten jeweils eine Verbesserung für nahezu die Hälfte der mit Emicizumab behandelten Patienten gegenüber einer Verbesserung von ca. einem Drittel der Patienten unter aPCC (FEIBA NF)-Prophylaxe. Signifikanz wird aufgrund geringer Patientenzahlen nicht erreicht. Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte ANCOVA erreicht für diesen Endpunkt Signifikanz und zeigt Überlegenheit für Emicizumab im Vergleich mit aPCC (FEIBA NF).

4.3.2.2.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividuelle Vergleiche

Tabelle 4-130: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität im intraindividuellen Vergleich basiert auf drei Hauptanalysen und drei Sensitivitäts-/Ergänzenden Analysen. **Hauptanalyse:** • **Intraindividueller Vergleich NIS – HAVEN 1** o Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 10 Punkte o Haemo-QoL-SF Gesamtscore (Jugendliche): Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 5 Punkte • **Intraindividueller Vergleich NIS – HAVEN 2** o Haemo-QoL-SF Gesamtscore (Kinder): Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 4 Punkte **Ergänzende Analysen:** • **Intraindividueller Vergleich NIS – HAVEN 1** o Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung (entsprechend der jeweiligen MIDs, siehe unten) für die Haem-A-QoL-Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Sport & Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Umgang mit der Hämophilie“, „Einfluss der Behandlung“, „Gedanken über die Zukunft“, „Familienplanung“, „Beziehungen oder Partnerschaft“ o Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung (entsprechend der jeweiligen MIDs, siehe unten) für die Haemo-QoL-SF Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“, „Umgang mit der Hämophilie“, „Einfluss der Behandlung“; • **Intraindividueller Vergleich NIS – HAVEN 2** o Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung (entsprechend der jeweiligen MIDs, siehe unten) für die Haemo-QoL-SF Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“, „Umgang mit der Hämophilie“, „Einfluss der Behandlung“; **Sensitivitätsanalysen:** • **Intraindividueller Vergleich NIS – HAVEN 1** o ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haem-A-QoL-Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL Dimensionen (siehe oben) ab Baseline bis Woche 25 o ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haemo-QoL-SF-Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Dimensionen (siehe oben) ab Baseline bis Woche 25 • **Intraindividueller Vergleich NIS – HAVEN 2** o ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haemo-QoL-SF-Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Dimensionen (siehe oben) ab Baseline bis Woche 25 **Imputation**: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation, d. h. alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden. Für die Analysen des Haem-A-QoL wurden alle Patienten analysiert, die mindestens 18 Jahre alt waren. Für den Haemo-QoL-SF wurden alle Patienten zwischen 12 und 18 Jahren analysiert. Insgesamt wurden alle Patienten analysiert, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde eine Non-Responder-Imputation durchgeführt.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument**: Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unter Verwendung der krankheitsspezifischen Fragebögen Haem-A-QoL (erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre) bzw. Haemo-QoL-SF (Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 17 Jahre) unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts erhoben. Eine retrospektive Eintragung der Daten war nicht möglich. **Erhebungszeitpunkte:** Alle vier Wochen (± 3 Tage)
HAVEN 1 (BH29884)	Ausführliche Beschreibung der Operationalisierung, einschließlich Responderkriterien (für Erwachsene und Jugendliche) in Tabelle 4-39. **Erhebungszeitpunkte**: Alle vier Wochen;

HAVEN 2 (BH29992)

Definition und Instrument: Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten im Alter von ≥ 8 Jahren wurden bei jeder Visite mittels des krankheitsspezifischen Fragebogen Haemo-QoL-SF erhoben. Der Haemo-QoL-SF wurde vom Haemo-QoL-Fragebogen abgeleitet, welcher zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit Hämophilie im Alter von acht bis 16 Jahren entwickelt wurde (83, 19, 84). Der Haemo-QoL-SF besteht aus 35 Items, die neun Dimensionen zugeordnet werden können: körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung zu sich selbst, Familie, Freunde, andere Menschen, Sport und Schule, Umgang mit der Hämophilie, Einfluss der Behandlung. Die jeweiligen Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala („nie", „selten", „manchmal", „oft", „immer") beantwortet. Die Subskalen und der Gesamtscore werden zu einer Skala von null bis 100 transformiert, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität darstellen.
Der Haemo-QoL-SF wurde vom Patienten selbst unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts ausgefüllt.
Folgende Responderkriterien wurden für den Haemo-QoL-SF verwendet (44):

Haemo-QoL-SF	Alter	Responderkriterium
Gesamtscore	8 – 12	4 Punkte
Körperliche Gesundheit	8 – 12	9 Punkte
Gefühle	8 – 12	8 Punkte
Einstellung zu sich selbst	8 – 12	9 Punkte
Sport und Schule	8 – 12	13 Punkte
Umgang mit der Hämophilie	8 – 12	8 Punkte
Einfluss der Behandlung	8 – 12	12 Punkte
Familie	8 – 12	13 Punkte
Freunde	8 – 12	13 Punkte
Andere Personen	8 – 12	9 Punkte

Erhebungszeitpunkte: Alle drei Monate ab der Untersuchung in Woche 1; Input der letzten vier Wochen;

Fazit: Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in allen im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben (gleicher krankheitsspezifischer Fragebogen, patientenberichtete Erhebung unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts). Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

Tabelle 4-131: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividuelle Vergleiche

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Intraindividueller Vergleich: $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}					
Haem-A-QoL	nein	ja	ja	nein	hoch
Intraindividueller Vergleich: NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}					
Haemo-QoL-SF	nein	ja	ja	nein	hoch

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage

kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten, die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den sonstigen Vergleichen. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Endpunkte bei den Patienten, die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Erhebung der patientenberichteten Fragebögen Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Für alle Visiten nach Baseline wurde auf Basis der beiden ITT-Populationen die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten des Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Intraindividueller Vergleich: $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}

Die Rücklaufquoten für den Haem-A-QoL waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen. (siehe Tabelle 4-132).

Die Rücklaufquoten für den Haemo-QoL-SF waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen. Insgesamt wurde der Haemo-QoL-SF nur von wenigen Patienten ausgefüllt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur sieben Patienten in der Studie unter 18 Jahren waren und somit den Haemo-QoL-SF Fragebogen ausgefüllt haben. Ein Patient wurde zwischen der NIS und HAVEN 1 18 Jahre alt und wurde daher aus dem intraindividuellen Vergleich des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität ausgeschlossen (siehe Tabelle 4-132).

Intraindividueller Vergleich: NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}

Die Rücklaufquoten für den Haemo-QoL-SF waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote jeweils ≥ 70 % in beiden Behandlungsgruppen. In der NIS wurde jedoch nur ein geringer Anteil der Patienten 24 Wochen beobachtet (siehe Tabelle 4-132).

Der Abgleich des Studienberichtes mit den Analyseergebnissen ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte konnten für den Endpunkt nicht identifiziert werden.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Items des Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF insgesamt als hoch eingestuft.

Tabelle 4-132: Rücklaufquoten Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF der NIS und HAVEN 1

Zeitpunkt	$NIS_{Arm\ C}$			$Arm\ C_{NIS}$		
	Patienten in Studie n/N (%)	**Rücklaufquote n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**	**Patienten in Studie n/N (%)**	**Rücklaufquote n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**
Haem-A-QoL						
Studienbeginn	11/11 (100,0 %)	8/11 (72,7 %)	7/11 (63,6 %)	12/12 (100,0 %)	12/12 (100,0 %)	10/12 (83,3 %)
Woche 25	10/11 (90,9 %)	10/10 (100,0 %)		12/12 (100,0 %)	10/12 (83,3 %)	
Haemo-QoL-SF						
Studienbeginn	7/7 (100,0 %)	6/7 (85,7 %)	3/7 (42,9 %)	6/6 (100,0 %)	6/6 (100,0 %)	6/6 (100,0 %)
Woche 25	4/7 (57,1 %)	3/4 (75,0 %)		6/6 (100,0 %)	6/6 (100,0 %)	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Statistik**: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; **Quelle**: (85)

Tabelle 4-133: Rücklaufquoten Haemo-QoL-SF der NIS und HAVEN 2

Zeitpunkt	NIS_{Prophy} HAVEN 2			HAVEN 2 NIS_{Prophy}		
	Patienten in Studie n/N (%)	**Rücklaufquote Haemo-QoL-SF n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**	**Patienten in Studie n/N (%)**	**Rücklaufquote Haemo-QoL-SF n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)**
Studienbeginn	7/7 (100,0 %)	7/7 (100,0 %)	1/7 (14,3 %)	7/7 (100,0 %)	6/7 (85,7 %)	6/7 (85,7 %)
Woche 25	1/7 (14,3 %)	1/1 (100,0 %)		7/7 (100,0 %)	7/7 (100,0 %)	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Statistik**: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; **Quelle**: (86)

Hauptanalyse

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 7 Punkte

Tabelle 4-134: Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
$NIS_{Arm\ C}$ N = 11	**Arm C_{NIS} N = 11**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
3 / 11 (27,3)	7 / 11 (63,6)	0,36 [-0,09; 0,82]	3,00 [0,61; 14,86]	2,33 [0,70; 7,82]	0,1698
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (85)					

Die Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen wurde unter Anwendung der validierten MID (7 Punkte) für die Analyse des Haem-A-QoL Gesamtscores durchgeführt. Der Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung zeigte einen Trend zu Gunsten von Arm C_{NIS}, der jedoch nicht statistisch signifikant war (siehe Tabelle 4-134)

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 5 Punkte

Tabelle 4-135: Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 5 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
$NIS_{Arm\ C}$ N = 6	**Arm C_{NIS} N = 6**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
2 / 6 (33,3)	5 / 6 (83,3)	0,50 [0,10; 0,90]	n.b. [n.b.; n.b.]	2,50 [0,86; 7,31]	0,0943
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (87)					

Die Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Jugendlichen wurde unter Anwendung der validierten MID (5 Punkte) für die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse des Haemo-QoL-SF Gesamtscores durchgeführt. Der Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung zeigte einen numerischen Vorteil zugunsten der Emicizumab-Prophylaxe, der jedoch nicht statistisch signifikant war (siehe Tabelle 4-135).

Haemo-QoL-SF (Kinder)

Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 4 Punkte

Tabelle 4-136: Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 4 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 2)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Statistische Analysen**			
NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 7	**HAVEN NIS_{Prophy} N = 7**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
5 / 7 (71,4)	5 / 7 (71,4)	0,00 [-0,40; 0,40]	1,00 [0,04; 24,55]	1,00 [0,57; 1,74]	1,0000

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (86)

Die Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Kindern wurde unter Anwendung der validierten MID (4 Punkte) für die Analyse des Haemo-QoL-SF Gesamtscores durchgeführt. Der Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung zeigte keinen Unterschied zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und der prophylaktischen Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) (Tabelle 4-136).

Ergänzende Analysen

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Haem-A-QoL: Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haem-A-QoL-Dimensionen (Erwachsene)

Tabelle 4-137: Ergebnisse Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Haem-A-QoL-Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
$NIS_{Arm\ C}$ N = 11	Arm C_{NIS} N = 11	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
3 / 11 (27,3)	8 / 11 (72,7)	0,46 [0,07; 0,84]	4,80 [0,87; 26,58]	2,67 [0,93; 7,69]	0,0693
Dimension „Gefühle“					
3 / 11 (27,3)	7 / 11 (63,6)	0,36 [-0,09; 0,82]	3,00 [0,61; 14,86]	2,33 [0,70; 7,82]	0,1698
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
2 / 11 (18,2)	4 / 11 (36,4)	0,18 [-0,24; 0,61]	2,08 [0,33; 13,20]	2,00 [0,37; 10,92]	0,4235
Dimension „Sport & Freizeit“					
4 / 11 (36,4)	3 / 11 (27,3)	-0,09 [-0,49; 0,30]	0,64 [0,09; 4,88]	0,75 [0,21; 0,66]	0,6558
Dimension „Arbeit und Schule“					
1 / 11 (9,1)	3 / 11 (27,3)	0,18 [-0,05; 0,41]	3.75 [0.32; 43.31]	3,00 [0,61; 14,86]	0,1785
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
3 / 11 (27,3)	3 / 11 (27,3)	0,00 [-0,25; 0,25]	1,00 [0,04; 24,55]	1,00 [0,40; 2,52]	1,0000
Dimension „Behandlung“					
0 / 11 (0,0)	9 / 11 (81,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	9,00 [1,99; 40,69]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Gedanken über die Zukunft“					
0 / 11 (0,0)	3 / 11 (27,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Familienplanung“					
1 / 11 (9,1)	2 / 11 (18,2)	0,09 [-0,08; 0,26]	n.b. [n.b.; n.b.]	2,00 [0,50; 8,00]	0,3270
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“					
2 / 11 (18,2)	3 / 11 (27,3)	0,09 [0,21; 0,40]	2,08 [0,15; 28,38]	1,50 [0,38; 6,00]	0,5664

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (85)

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Responderanalyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL wurde unter Anwendung der jeweils validierten MID durchgeführt. In den Dimensionen „Behandlung“ und „Gedanken über die Zukunft“ zeigt sich ein Vorteil, der aufgrund des Fehlens von Respondern im $NIS_{Arm\ C}$ nicht berechnet werden konnte (siehe Tabelle 4-137). Es ließ sich bei numerischem Vorteil aufgrund der geringen Fallzahl kein signifikanter Unterschied in den übrigen Dimensionen des Haem-A-QoL nachweisen.

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

Haemo-QoL-SF: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haemo-QoL-SF-Dimensionen (Jugendliche)

Tabelle 4-138: Ergebnisse Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Haemo-QoL-SF-Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Statistische Analysen**			
$NIS_{Arm\ C}$ N = 6	**Arm C_{NIS} N = 6**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
2 / 6 (33,3)	3 / 6 (50,0)	0,17 [-0,38; 0,72]	2,08 [0,15; 28,38]	1,50 [0,38; 6,00]	0,5664
Dimension „Gefühle“					
0 / 6 (0,0)	2 / 6 (33,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
4 / 6 (66,7)	1 / 6 (16,7)	-0,50 [-1,11; 0,11]	0,27 [0,04; 2,03]	0,25 [0,03; 2,24]	0,2150
Dimension „Sport & Schule“					
1 / 6 (16,7)	2 / 6 (33,3)	0,17 [-0,38; 0,72]	2,08 [0,15; 28,38]	2,00 [0,18; 22,06]	0,5714
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
3 / 6 (50,0)	1 / 6 (16,7)	-0,33 [-0,71; 0,04]	0,11 [0,01; 2,73]	0,33 [0,07; 1,65]	0,1785
Dimension „Behandlung“					
2 / 6 (33,3)	2 / 6 (33,3)	0,00 [-0,65; 0,65]	1,00 [0,10; 9,61]	1,00 [0,14; 7,10]	1,0000
Dimension „Familie“					
0 / 6 (0,0)	1 / 6 (16,7)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Freunde“					
2 / 6 (33,3)	1 / 6 (16,7)	-0,17 [-0,72; 0,38]	0,48 [0,04; 6,56]	0,50 [0,05; 5,51]	0,5714
Dimension „Andere Personen“					
2 / 6 (33,3)	1 / 6 (16,7)	-0,17 [-0,72; 0,38]	0,48 [0,04; 6,56]	0,50 [0,05; 5,51]	0,5714

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (87)

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Responderanalyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-SF bei Jugendlichen wurde unter Anwendung der jeweils validierten MID durchgeführt. Der Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung zeigt in keiner der Dimensionen einen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-138).

Haemo-QoL-SF (Kinder)

Haemo-QoL-SF: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haemo-QoL-SF-Dimensionen (Kinder)

Tabelle 4-139: Ergebnisse Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Haemo-QoL-SF-Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 2)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Statistische Analysen**			
NIS_{Prophy} HAVEN 2 N = 7	**HAVEN 2 NIS_{Prophy} N = 7**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
3 / 7 (42,9)	4 / 7 (57,1)	0,14 [-0,12; 0,40]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,33 [0,76; 2,35]	0,3190
Dimension „Gefühle“					
4 / 7 (57,1)	2 / 7 (28,6)	-0,29 [-0,62; 0,05]	0,11 [0,01; 2,73]	0,50 [0,19; 1,33]	0,1657
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
4 / 7 (57,1)	0 / 7 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	0,11 [0,01; 1,07]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Sport & Schule“					
3 / 7 (42,9)	3 / 7 (42,9)	0 [-0,56; 0,56]	1,00 [0,10; 9,61]	1,00 [0,27; 3,69]	1,0000
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
3 / 7 (42,9)	1 / 7 (14,3)	-0,29 [-0,62; 0,05]	0,11 [0,01; 2,73]	0,33 [0,07; 1,65]	0,1785
Dimension „Behandlung“					
2 / 7 (28,6)	4 / 7 (57,1)	0,29 [-0,23; 0,80]	3,00 [0,31; 28,84]	2,00 [0,50; 8,00]	0,3270
Dimension „Familie“					
0 / 7 (0,0)	1 / 7 (14,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Freunde“					
2 / 7 (28,6)	3 / 7 (42,9)	0,14 [-0,47; 0,76]	1,55 [0,21; 11,75]	1,50 [0,25; 8,98]	0,6569
Dimension „Andere Personen“					
1 / 7 (14,3)	2 / 7 (28,6)	0,14 [-0,33; 0,62]	2,08 [0,15; 23,38]	2,00 [0,18; 22,06]	0,5714

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (86)

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte Responderanalyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-SF bei Kindern wurde unter Anwendung der jeweils validierten MID durchgeführt. Der Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung zeigt in keiner der Dimensionen einen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-139).

Sensitivitätsanalysen

Haem-A-QoL (Erwachsene)

ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL Subscores ab Baseline bis Woche 25 (Erwachsene)

Tabelle 4-140: Veränderung vom Ausgangswert des Haem-A-QoL Gesamtscores sowie der Haem-A-QoL-Subscores (Woche 25) aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1)

$NIS_{Arm\ C}$			$Arm\ C_{NIS}$			Behandlungseffekt
n/N	**MW (STD)**	**Veränderung MW (SE)**	**n/N**	**MW (STD)**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD [95% KI] p-Wert**
Gesamtscore						
7/10	59,16 (19,97)	4,58 (7,87)	9/11	30,00 (26,29)	-23,51 (6,94)	-28,09 [-50,96; -5,22] 0,0202
Dimension „Körperliche Gesundheit“						
7/10	74,00 (23,07)	9,18 (10,77)	9/11	40,56 (39,56)	-22,78 (9,48)	-31,95 [-63,21; -0,69] 0,0458
Dimension „Gefühle“						
7/10	60,63 (34,24)	-2,42 (12,96)	9/11	29,86 (38,50)	-31,31 (11,33)	-28,89 [-66,39; 8,62] 0,1191
Dimension „Einstellung zu sich selbst“						
7/10	62,00 (23,24)	1,02 (10,05)	9/11	28,89 (23,56)	-27,23 (8,73)	-28,25 [-57,26; 0,76] 0,0554
Dimension „Sport & Freizeit“						
2/10	89,25 (11,17)	15,00 (33,13)	3/11	44,44 (39,39)	-31,18 (25,44)	-46,18 [-576,91; 484,54] 0,4681
Dimension „Arbeit und Schule“						
4/10	50,00 (27,67)	4,00 (19,65)	6/11	23,21 (35,85)	-24,16 (15,62)	-28,16 [-89,57; 33,25] 0,3047
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“						
7/10	20,83 (15,34)	-7,80 (11,81)	9/11	17,59 (32,66)	-9,85 (9,73)	-2,05 [-35,39; 31,29] 0,8957
Dimension „Behandlung“						
7/10	66,56 (20,47)	11,52 (9,31)	9/11	28,82 (31,44)	-33,30 (8,03)	-44,82 [-71,61; -18,03] 0,0034
Dimension „Gedanken über die Zukunft“						
7/10	64,50 (21,53)	2,07 (6,69)	9/11	35,00 (24,88)	-23,26 (5,90)	-25,33 [-44,76; -5,91] 0,0149
Dimension „Familienplanung“						
2/10	50,83 (20,97)	18,27 (0,00)	2/11	41,67 (52,04)	-4,69 (0,00)	-22,95 [n.b.; n.b.] n.b.
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“						
7/10	41,67 (39,09)	8,13 (11,12)	9/11	31,48 (44,44)	-0,42 (9,79)	-8,55 [-40,83; 23,73] 0,5745

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz; n.b.: nicht berechenbar; SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung; **Quelle**: (85)

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte ANCOVA-Analyse zur Verbesserung des Gesamtscores und der einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL zeigt sowohl im Gesamtscore, als auch in den Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Behandlung“ und „Gedanken über die Zukunft“ einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Emicizumab in Arm C_{NIS} im Vergleich zu $NIS_{Arm\ C}$ (siehe Tabelle 4-140). Es ließ sich ein numerischer, jedoch kein signifikanter Unterschied in den übrigen Dimensionen des Haem-A-QoL nachweisen. Eine Übersicht der Mittelwerte des Haem-A-QoL Gesamtscores ist in Abbildung 19 dargestellt. Die Mittelwerte wurden anhand aller ausgefüllten Fragebögen der jeweiligen Visiten berechnet.

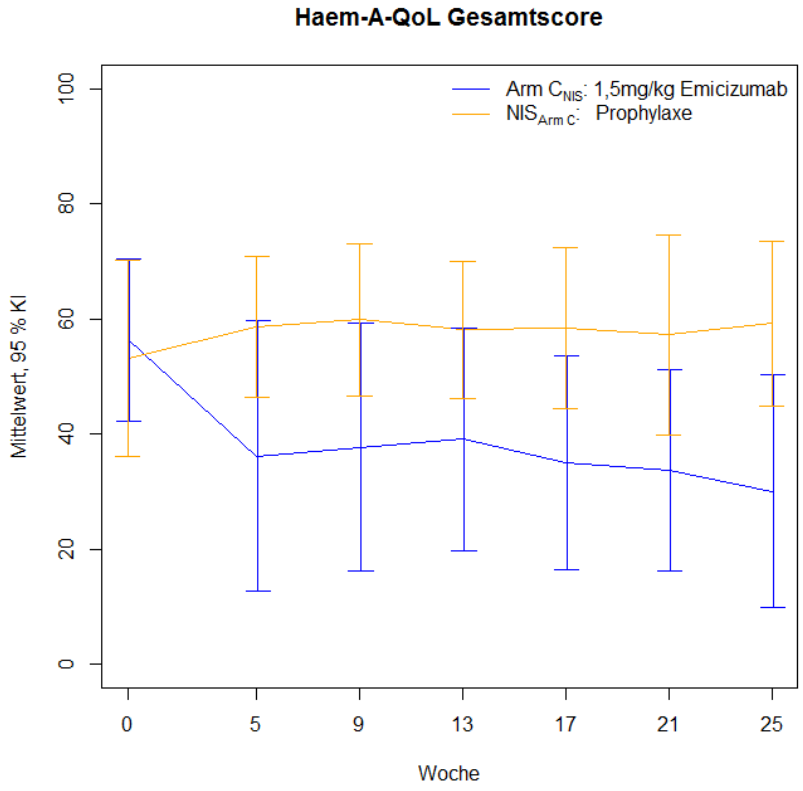


Abbildung 19: Verlauf der Mittelwerte mit 95 %-Konfidenzintervallen des Haem-A-QoL-Gesamtscores ab Baseline bis Woche 25 (niedrigere Werte entsprechen besserer Lebensqualität) (85)

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haemo-QoL-SF-Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Subscores ab Baseline bis Woche 25 (Jugendliche)

Tabelle 4-141: Veränderung vom Ausgangswert des Haemo-QoL-SF- Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Subscores (Woche 25) aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 1)

$NIS_{Arm\ C}$			Arm C_{NIS}			Behandlungseffekt
n/N	**MW (STD)**	**Veränderung MW (SE)**	**n/N**	**MW (STD)**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD [95% KI] p-Wert**
Gesamtscore						
3/4	22,14 (7,02)	-4,51 (3,95)	6/6	18,33 (12,30)	-4,40 (2,62)	0,10 [-12,08; 12,29] 0,9833
Dimension „Körperliche Gesundheit“						
3/4	23,44 (11,83)	3,06 (1,68)	6/6	1,04 (2,55)	-23,04 (1,11)	-26,10 [-31,28; -20,92] < 0,0001
Dimension „Gefühle“						
3/4	12,50 (15,31)	-3,62 (8,64)	6/6	14,58 (30,02)	7,77 (5,36)	11,38 [-14,76; 37,52] 0,3138
Dimension „Einstellung zu sich selbst“						
3/4	15,63 (11,97)	-16,67 (6,09)	6/6	21,88 (27,60)	0,27 (3,68)	16,94 [-1,34; 35,22] 0,0630
Dimension „Sport und Schule“						
3/4	29,69 (18,66)	-8,85 (4,91)	6/6	30,21 (26,64)	-12,29 (3,46)	-3,44 [-18,88; 12,00] 0,5916
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“						
3/4	18,75 (13,50)	-13,04 (6,55)	6/6	15,63 (16,65)	-4,58 (4,47)	8,46 [-11,91; 28,84] 0,3345
Dimension „Behandlung“						
3/4	32,81 (25,71)	8,25 (10,90)	6/6	15,63 (15,69)	-12,35 (7,70)	-20,60 [-54,90; 13,70] 0,1833
Dimension „Familie“						
3/4	14,06 (7,86)	2,08 (8,97)	6/6	18,75 (17,23)	2,20 (5,75)	0,12 [-27,26; 27,50] 0,9915
Dimension „Freunde“						
3/4	39,58 (26,68)	< 0,001 (10,39)	6/6	43,06 (37,05)	3,59 (4,76)	3,59 [-25,79; 32,97] 0,7659
Dimension „Andere Personen“						
3/4	17,19 (13,86)	-16,67 (8,06)	6/6	10,42 (10,21)	-5,45 (3,57)	11,22 [-11,44; 33,87] 0,2590

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung; **Quelle**: (87)

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte ANCOVA-Analyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-SF zeigte in der Dimension „körperliche Gesundheit“ einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Emicizumab in Arm C_{NIS} im Vergleich zu $NIS_{Arm\ C}$ (siehe Tabelle 4-141). Es ließ sich kein signifikanter Unterschied in den übrigen Dimensionen des Haemo-QoL-SF nachweisen.

Haemo-QoL-SF (Kinder)

ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haemo-QoL-SF-Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Subscores ab Baseline bis Woche 25 (Kinder)

Tabelle 4-142: Veränderung vom Ausgangswert des Haemo-QoL-SF- Gesamtscores sowie der Haemo-QoL-SF-Subscores (Woche 25) aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (NIS vs. HAVEN 2)

NIS_{Prophy} HAVEN 2			**HAVEN 2 NIS_{Prophy}**			**Behandlungseffekt**
n/N	**MW (STD)**	**Veränderung MW (SE)**	**n/N**	**MW (STD)**	**Veränderung MW (SE)**	**MWD [95% KI] p-Wert**
Gesamtscore						
1/1	25,00	-	6/7	18,06 (11,49)	-4,99 (2,80)	-
Dimension „Körperliche Gesundheit“						
1/1	43,75	-	6/7	5,36 (6,68)	-19,94 (2,95)	-
Dimension „Gefühle“						
1/1	6,25	-	6/7	14,29 (22,45)	-7,25 (1,76)	-
Dimension „Einstellung zu sich selbst“						
1/1	25,00	-	6/7	13,39 (14,17)	4,09 (3,98)	-
Dimension „Sport und Schule“						
1/1	50,00	-	6/7	29,46 (39,48)	-14,71 (9,09)	-
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“						
1/1	6,25	-	6/7	12,50 (10,21)	2,57 (3,93)	-
Dimension „Behandlung“						
1/1	25,00	-	6/7	33,93 (32,25)	-7,34 (10,14)	-
Dimension „Familie“						
1/1	37,50	-	6/7	25,00 (13,50)	-1,30 (3,94)	-
Dimension „Freunde“						
1/1	0,00		6/7	20,24 (25,39)	3,11 (12,71)	-
Dimension „Andere Personen“						
1/1	25,00		6/7	8,93 (13,43)	-2,34 (1,65)	-

Abkürzungen: KI: Konfidenzintervall, MW: Mittelwert, MWD: Mittelwertdifferenz, SE: Standardfehler, STD: Standardabweichung; **Quelle**: (86)

Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte ANCOVA-Analyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-SF zeigte im Gesamtscore sowie in sechs von neun Dimensionen eine Verbesserung unter Emicizumab-Prophylaxe in Arm C_{NIS} im Vergleich zu $NIS_{Arm\ C}$ (siehe Tabelle 4-142) Ein Behandlungseffekt konnte aufgrund des Vergleichs mit Daten für nur einen Patienten in NIS_{Prophy} HAVEN 2 nicht berechnet werden.

Fazit Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus intraindividuellem Vergleich

In den Analysen zur Gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen und Jugendlichen zeigte sich ein numerischer Vorteil unter Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten. Dieser wurde in den Sensitivitätsanalysen bestätigt, in welchen hinsichtlich des Gesamtscores sowie einzelner Dimensionen ein statistisch signifikanter Vorteil gezeigt werden konnte.

Bei Kindern wurde bezüglich der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität kein Unterschied festgestellt. Einschränkend ist hier zu vermerken, dass die Analyse anhand einer sehr geringen Patientenzahl durchgeführt wurde.

4.3.2.2.3.6 Verträglichkeit – intraindividuelle Vergleiche

Tabelle 4-143: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

<table>
<tr><th>Studie</th><th>Operationalisierung</th></tr>
<tr><td></td><td>Für die Nutzendimension Verträglichkeit werden im intraindividuellen Vergleich folgende Endpunkte ausgewertet:
• Generelle Verträglichkeit
o UE
o UE ≥ Grad 3
o UE Grad 3
o UE Grad 4
o SUE
• AESI
Analyse: Die hier dargestellte Verträglichkeitspopulation schließt alle Patienten ein, die in Rahmen der NIS BH29768 prophylaktisch mit aPCC (FEIBA NF) behandelt wurden und in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 mindestens eine Dosis Emicizumab erhielten.
Die Operationalisierung der Analysen zur Verträglichkeit ist nachfolgend separat für alle drei Studien beschrieben, die für den intraindividuellen Vergleich herangezogen werden.</td></tr>
<tr><td>NIS (BH29768)</td><td>Die Operationalisierung der Analysen zur generellen Verträglichkeit ist nachfolgend beschrieben:
• Patienten mit UE
Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß MedDRA (47) kodiert und durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für SUE und Schweregrad nach WHO Toxicity Grading Scale (48) eingestuft.
Die Daten zu UE wurden nach Häufigkeit und nach Schweregrad WHO Toxicity Grading Scale 2003 dargestellt. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Schweregrade tabellarisch aufgeführt:
<table><tr><th>WHO-Schweregrad</th><th>Beschreibung</th></tr><tr><td>Schweregrad 1 (mild)</td><td>vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr><tr><td>Schweregrad 2 (moderat)</td><td>leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr><tr><td>Schweregrad 3 (schwer)</td><td>deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.</td></tr><tr><td>Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)</td><td>drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.</td></tr></table>Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.
• Patienten mit SUE
Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte:
o tödlich,
o lebensbedrohlich,
o einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd,
o zu andauernder oder signifikanter Behinderung / Unfähigkeit führend,
o eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend,
o medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern.
Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt.</td></tr>
</table>

Schwerwiegende Blutungen wurden in einem Gerät zur elektronischen Erfassung von Patientenergebnissen (ePRO, Eelectronic Patient Reported Outcomes) festgehalten und als SUE berichtet. Neu aufgetretene, nicht-schwerwiegende Blutungen wurden ausschließlich im ePRO Gerät festgehalten und nicht als UE gezählt.

- **Patienten mit AESI**

AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pU zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden.
Laut Beobachtungsplan (79) wurden in der NIS BH29768 keine AESI definiert. Da jedoch in der Studie BH29768 alle UE gemäß der aktuellsten Version des MedDRA kodiert wurden, war eine Analyse von diesen speziellen UE ebenfalls in der Studie BH29768 möglich.
Bei dem AESI „Potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden (definiert als > 3x Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2x ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy's Gesetz))" handelt es sich um ein kombiniertes UE, für das keine gesonderte MedDRA-Kodierung vorliegt.

Im Folgenden werden alle AESI tabellarisch aufgeführt. Details zur Operationalisierung der UE von besonderem Interesse:

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse	**Verwendete Gruppen gemäß MedDRA-Kodierung**
Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel	• PT: Suspected transmission of an infectious agent via product
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	• Roche standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat A narrow • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat B (upper Airway/Respiratory) • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat C (angioedema/Urticaria) • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat D (Cardiovascular/Hypotension) • Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat E (Gastrointestinal) A case qualifying for anaphylaxis must include either: i. A term from Category A ii. A term from Category B AND a term from Category C and the onset date of these AEs is within ≤ 2 days from each other iii. A term from Category D AND [a term from Category B OR a term from Category C] and the onset date of these AEs is within ≤ 2 days from each other iv. A term from Category E AND [a term from Category B OR a term from Category C OR a term from Category D] and the onset date of these AEs is within ≤ 2 days from each other
Thromboembolische Ereignisse	• SMQ: Embolic and thrombotic events, arterial [20000082] wide excluding PT of Thrombotic microangiopathy and excluding PT of Thrombotic thrombocytopenic purpura. • or SMQ: Embolic and thrombotic events, venous [20000084] wide • or SMQ: Embolic and thrombotic events, vessel type unspecified and mix arterial and venous [20000083] wide

	Thrombotische Mikroangiopathie	• SMQ: Haemolytic disorders [20000019] wide • or HLT: thrombocytopenia or SMQ: Renovascular disorders [20000181] wide
	AEGT: Adverse Event Grouped Terms, HLT = High Level Term, MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs, PT: Preferred Term, SMQ: Standardized MedDRA Query	
HAVEN 1 (BH29884)	Die Operationalisierung der Verträglichkeit der HAVEN 1 (BH29884) – inklusive der separat dargestellten Punkte UE, SUE und AESI - kann der Tabelle 4-45 entnommen werden	
HAVEN 2 (BH29992)	Die Operationalisierung der Verträglichkeit der HAVEN 2 (BH29992) – inklusive der separat dargestellten Punkte UE, SUE und AESI – entspricht derjenigen der HAVEN 1 (BH29884) und kann der Tabelle 4-45 entnommen werden.	
Fazit	Die Operationalisierung der Verträglichkeit ist über alle drei Studien hinweg vergleichbar und wird als ausreichend für den intraindividuellen Vergleich erachtet.	

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 4-144: Verzerrungsaspekte für Verträglichkeit – intraindividuelle Vergleiche

Studie	**Verblindung Endpunkterheber**	**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**	**Ergebnisunabhängige Berichterstattung**	**Keine sonstigen Aspekte**	**Verzerrungspotenzial Endpunkt**
Intraindividueller Vergleich: Arm C_{NIS} vs. $NIS_{Arm\ C}$					
UE	nein	ja	ja	nein	hoch
UE vom CTCAE Grad ≥ 3	nein	ja	ja	nein	niedrig
SUE	nein	ja	ja	nein	niedrig
Behandlungsabbruch wegen UE	nein	ja	ja	nein	hoch
Ausgewählte UE	nein	ja	ja	nein	hoch
Intraindividueller Vergleich: NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}					
UE	nein	ja	ja	nein	hoch
UE vom CTCAE Grad ≥ 3	nein	ja	ja	nein	niedrig
SUE	nein	ja	ja	nein	niedrig
Behandlungsabbruch wegen UE	nein	ja	ja	nein	hoch
Ausgewählte UE	nein	ja	ja	nein	hoch

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Im Rahmen der NIS (BH29768) wurden UE ab Einschluss bis zur Beendigung der Beobachtung im Rahmen der NIS erfasst. In HAVEN 1 und HAVEN 2 wurden UE ab Beginn der Behandlung bis 24 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen Folgetherapie oder dem betrachteten Datenschnitt erfasst. Diese ungleiche Erhebung der UE führt jedoch zu einer konservativen Schätzung des Behandlungseffektes. Aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Ereignisse, wird eine zeitadjustierende Auswertung (z. B. Ereigniszeitanalyse) als nicht adäquat erachtet. Patienten wurden in HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 länger als in der NIS (BH29768) beobachtet, damit ergibt sich eine konservative Schätzung des Behandlungseffekts. Es werden die rohen Inzidenzen der beiden Behandlungsarme verglichen. Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der Daten zur Verträglichkeit bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlungen erhalten hatten und sowohl in der NIS als auch in der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beobachtet wurden. Dies entspricht allen Patienten, die methodisch für die intraindividuellen Vergleiche beachtet werden können und führt somit nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte, identifiziert.

Aufgrund der fehlenden Verblindung ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit jedoch insgesamt erhöht.

Für UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials. Das Verzerrungspotenzial wird für diese Operationalisierungen des Endpunktes Verträglichkeit als niedrig eingestuft.

Generelle Verträglichkeit

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-145: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/ Jugendliche)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Arm C_{NIS} vs. $NIS_{Arm\ C}$**		
	$NIS_{Arm\ C}$	**Arm C_{NIS}**	**RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert**	**OR [95% KI]**	**ARR [95% KI]**
UE	12 / 18 (66,7)	17 / 18 (94,4)	1,42 [1,04; 1,93] 0,71 [0,52; 0,96] 0,0261	8,50 [1,25; 57,76]	0,28 [0,07; 0,49]
UE ≥ Grad 3	3 / 18 (16,7)	4 / 18 (22,2)	1,33 [0,38; 4,73] 0,75 [0,21; 2,66] 0,6558	1,43 [0,30; 6,82]	0,06 [-0,19; 0,30]
UE Grad 3	3 / 18 (16,7)	2 / 18 (11,1)	0,67 [0,17; 2,67] 1,50 [0,38; 6,00] 0,5664	0,63 [0,13; 3,08]	-0,06 [-0,24; 0,13]
UE Grad 4	0 / 18 (0,0)	2 / 18 (11,1)	n.b [n.b.; n.b.] n.b.	n.b [n.b.; n.b.]	n.b [n.b.; n.b.]
SUE	6 / 18 (33,3)	4 / 18 (22,2)	0,67 [0,25; 1,78] 1,50 [0,56; 4,00] 0,4174	0,57 [0,15; 2,17]	-0,11 [-0,37; 0,15]
UE die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 0 (0,0)*	1 / 18 (5,6)	n.b [n.b.; n.b.]	n.b [n.b.; n.b.]	n.b [n.b.; n.b.]

*Endpunkt wurde in der NIS BH29768 nicht erhoben
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; **Quelle**: (88)

Bis zum aktuellen Datenschnitt traten bei 12 Patienten (66,7 %) in $NIS_{Arm\ C}$ (Datenschnitt 02. September 2016) und bei 17 Patienten (94,4 %) (Datenschnitt am 08. September 2017) in Arm C_{NIS} UE jeglicher Art auf. Ein Vergleich zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der Emicizumab-Prophylaxe gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (siehe Tabelle 4-145).

Bei mehr als 80 % der Patienten waren die aufgetretenen UE Grad 1 oder Grad 2. Die häufigsten UE im Arm C_{NIS} waren virale Infektionen der oberen Atemwege bei sechs Patienten (33,3 %), Influenza und Arthralgie (Gelenkschmerzen) bei je fünf Patienten (27,8 %) und Reaktionen an der Einstichstelle, Diarrhoe und abnormale Laborwerte bei je drei Patienten (16,7 %). Hämarthrosen waren die häufigsten UE in $NIS_{Arm\ C}$ und traten bei vier Patienten (22,2 %) auf. Außerdem traten bei drei Patienten (16,7 %) in $NIS_{Arm\ C}$ virale Infektionen der oberen Atemwege auf (88).

Insgesamt wurden UE ≥ Grad 3 bei drei (16,7 %) Patienten in $NIS_{Arm\ C}$ und bei vier (22,2 %) Patienten in Arm C_{NIS} beobachtet. Der Vergleich der Inzidenzen zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-145).

UE vom Schweregrad 3 traten bei drei (16,7 %) Patienten in $NIS_{Arm\ C}$ und bei zwei (11,1 %) Patienten in Arm C_{NIS} als höchstgradiges Ereignis auf. Auch hier zeigte der Vergleich beider Behandlungsgruppen keinen statistisch signifikanten Unterschied (siehe Tabelle 4-145). Die Grad 3 UE im $NIS_{Arm\ C}$ waren eine perforierte Appendizitis, eine Zahnfleischblutung und zwei Hämarthrosen. Im Arm C_{NIS} waren die Grad 3 UE eine virale Gastroenteritis, eine Hämaturie, eine Hämarthrose und eine thrombotische Mikroangiopathie. Alle Grad 3 Ereignisse wurden als SUE klassifiziert (88). Die Ereignisse waren allesamt reversibel.

Während bei keinem Patienten in $NIS_{Arm\ C}$ ein UE vom Schweregrad 4 auftrat, wurden solche bei zwei (11,1 %) Patienten in Arm C_{NIS} beobachtet (siehe Tabelle 4-145). Als Grad 4 UE wurden in Arm C_{NIS} eine Sepsis, eine thrombotische Mikroangiopathie und eine rektale Blutung dokumentiert, welche alle als SUE eingestuft wurden (88). Die Sepsis war unter Therapie rasch reversibel. Eine ausführliche Darstellung des Patienten, bei dem die rektale Blutung sowie die thrombotische Mikroangiopathie auftraten, folgt im Abschnitt zu AESI.

Bis zu den aktuellen Datenschnitten wurden SUE bei sechs (33,3 %) Patienten im $NIS_{Arm\ C}$ und bei vier (22,2 %) Patienten in Arm C_{NIS} beobachtet. Der Vergleich der Inzidenzen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-145).

In $NIS_{Arm\ C}$ traten SUE zusätzlich zu den unter Grad 3 aufgezählten UE ein Sturz und eine Kopfverletzung infolge des Sturzes auf. Auch diese Ereignisse waren im Verlauf reversibel. Alle in Arm C_{NIS} aufgetretenen SUE sind unter den UE Grad 3 bzw. Grad 4 beschrieben.

Bei einem (5,6 %) Patienten im Arm C_{NIS} kam es zu einem Therapieabbruch aufgrund von UE (TMA, siehe Abschnitt AESI). Daten zum Abbruch der Therapie aufgrund UE oder SUE wurden in der NIS (BH29768) nicht erhoben.

Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI)

Laut Beobachtungsplan wurden in der NIS keine AESI definiert. Da jedoch alle UE gemäß MedDRA kodiert wurden, war eine Analyse von speziellen UE in der NIS, die innerhalb der HAVEN 1 als AESI definiert wurden, möglich. Eine Übersicht, welche MedDRA-Gruppierungen zur Identifizierung dieser speziellen UE verwendet wurden, ist in Tabelle 4-143 gegeben. Die definierten speziellen UE waren: potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden, Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination eines Arzneimittels, Hypersensitivität oder anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, thromboembolische Ereignisse und thrombotische Mikroangiopathie.

Bis zum aktuellen Datenschnitt wurden bei keinem Patienten der beiden Arme C_{NIS} und $NIS_{Arm\ C}$ ein potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden, ein Verdachtsfall einer

Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel, ein thromboembolisches Ereignis, eine Hypersensitivität oder anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen dokumentiert (88).

Tabelle 4-146: AESI mit Emicizumab aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/ Jugendliche)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Arm C_{NIS} vs. $NIS_{Arm\ C}$**		
	$NIS_{Arm\ C}$	**Arm C_{NIS}**	**RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert**	**OR [95% KI]**	**ARR [95% KI]**
Thrombotische Mikroangiopathie	0 / 18 (0,0)	2 / 18 (11,1)	n.b [n.b.; n.b.] n.b [n.b.; n.b.] n.b.	n.b [n.b.; n.b.]	n.b [n.b.; n.b.]

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; **Quelle**: (88)

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

Es wurde bei zwei (11,1 %) Patienten in Arm C_{NIS} und bei keinem Patienten in $NIS_{Arm\ C}$ eine TMA dokumentiert (siehe Tabelle 4-146).

Eine der im Arm C_{NIS} aufgetretenen TMA wurde als UE Grad 3 eingestuft und erfüllte die Kriterien eines SUE. Vor Beginn der TMA hatte der Patient eine Einblutung am rechten Knöchel (durch Überbeanspruchung) mit aPCC (FEIBA NF) (74 Einheiten/kg) behandelt, wobei er sich entsprechend Studienprotokoll weiterhin Emicizumab nach Plan verabreichte. Da keine Besserung eintrat, verabreichte sich der Patient an den zwei nachfolgenden Tagen jeweils zwei weitere Gaben aPCC (FEIBA NF), mit einer Gesamtdosis von 148 Einheiten/kg/Tag. Daraufhin wurde der Patient mit Erbrechen und milden Bauchschmerzen in eine Klinik aufgenommen, wo die TMA unter anderem mit charakteristischen Laborwerten diagnostiziert wurde. Diese war im Verlauf ohne Therapie reversibel (35).

Die andere TMA in Arm C_{NIS} wurde als UE Grad 4 und als SUE eingestuft. Der Patient war zuvor aufgrund einer rektalen Blutung stationär aufgenommen worden. Die Blutung wurde über einen Zeitraum von sechs Tagen zunächst mit rFVIIa und dann aPCC (FEIBA NF) in hoher Dosis behandelt (aPCC (FEIBA NF): Tagesdosen zwischen 195 Einheiten/kg und 228 Einheiten/kg). Trotz dieser Medikation sowie weiterer Therapien einschließlich interventioneller (endoskopischer) Verfahren hielt die Blutung an. Am Tag der Diagnose der TMA wurde die Therapie mit aPCC (FEIBA NF) beendet. Der Patient lehnte eine Behandlung mit Blutprodukten ab, daher wurde als Behandlung der TMA ein Plasmaaustausch mit Albumin durchgeführt. Daraufhin verbesserten sich die für die TMA charakteristischen Verlaufsparameter. Trotz der sich bessernden TMA verstarb der Patient trotz aller Bemühungen infolge der therapierefraktären rektalen Blutung und schwerer Anämie (35).

Fazit Verträglichkeit intraindividueller Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)

In der Betrachtung der Inzidenzen von UE im intraindividuellen Vergleich muss die unterschiedliche Beobachtungsdauer berücksichtigt werden. Bezüglich der UE jeglichen Schweregrades wurde ein statistisch signifikanter Unterschied zu Ungunsten der Emicizumab-

Prophylaxe festgestellt. Mehr als drei Viertel der UE waren Grad 1 oder Grad 2. Die häufigsten UE waren unter Emicizumab-Prophylaxe virale Infektionen der Atemwege und unter Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) Hämarthrosen. Es konnten keine statistisch signifikanten Unterschiede hinsichtlich UE ≥ Grad 3, UE Grad 3, UE Grad 4 oder SUE zwischen der Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) und der Emicizumab-Prophylaxe festgestellt werden. Alle Grad 3 UE waren reversibel. Alle Grad 4 UE bis auf die beim gleichen Patienten aufgetretene TMA und rektale Blutung waren im Verlauf reversibel.

Die beiden Fälle einer TMA sind nur im Rahmen der Emicizumab-Prophylaxe aufgetreten und stets in Kombination mit mehrtägiger Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) aufgrund von Durchbruchsblutungen. Eine TMA war reversibel. Das Risiko einer TMA sowie der Zusammenhang zur Gabe von Bypassing-Präparaten ist in der Fachinformation adressiert (2). Ein Therapieabbruch aufgrund UE wurde unter Emicizumab-Prophylaxe dokumentiert. Der einzige Todesfall trat unter Emicizumab-Prophylaxe auf und war die Folge einer nicht kontrollierbaren Blutung bei fehlender Einwilligung des Patienten für Bluttransfusionen.

Kinder

Für den intraindividuellen Vergleich der Kinder wurden weder in der NIS noch in der HAVEN 2 Ereignisse von Grad 4 dokumentiert. Daher werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 4-147) einzig die Grad 3 UE dargestellt.

Generelle Verträglichkeit – intraindividueller Vergleich (Kinder)

Tabelle 4-147: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Kinder)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**HAVEN 2 NIS_{Prophy} vs. NIS_{Prophy} HAVEN 2**		
	NIS_{Prophy} HAVEN 2	**HAVEN 2 NIS_{Prophy}**	**RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert**	**OR [95% KI]**	**ARR in % [95% KI]**
UE	8 / 13 (61,5)	13 / 13 (100,0)	1,63 [1,06; 2,50] 0,62 [0,40; 0,95] 0,0268	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
UE Grad 3	3 / 13 (23,1)	2 / 13 (15,4)	0,67 [0,17; 2,67] 1,50 [0,38; 6,00] 0,5664	0,48 [0,04; 6,56]	-0,077 [-0,34; 0,18]
SUE	3 / 13 (23,1)	4 / 13 (30,8)	1,33 [0,38; 4,73] 0,75 [0,21; 2,66] 0,6558	1,48 [0,27; 8,28]	0,08 [-0,26; 0,41]

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; **Quelle**: (89)

Bis zu den aktuellen Datenschnitten traten bei acht (61,5%) Patienten in NIS_{Prophy} HAVEN 2 (Datenschnitt vom 27. Juni 2017) und bei 13 (100 %) Patienten in HAVEN 2 NIS_{Prophy} (Datenschnitt vom 05. Oktober 2017) UE jeglicher Art auf. Der Vergleich der Emicizumab-Prophylaxe mit der Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten zeigte Unterschiede zu Ungunsten von Emicizumab-Prophylaxe (siehe Tabelle 4-147).

Die häufigsten UE in NIS_{Prophy} HAVEN 2 waren Infektionen der oberen Atemwege bei drei (23,1 %) Patienten und Muskelblutungen, die bei zwei (15,4 %) Patienten auftraten. In HAVEN 2 NIS_{Prophy} waren die häufigsten UE gastrointestinale Infektionen und Reaktionen an der Einstichstelle, welche bei jeweils zwei (15,4 %) Patienten auftraten (89).

Bei drei (23,1 %) Patienten in NIS_{Prophy} HAVEN 2 und bei zwei (15,4 %) Patienten in HAVEN 2 NIS_{Prophy} wurden UE von Grad 3 beobachtet. Der Vergleich der Inzidenzen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-147). In keiner der Behandlungsgruppen trat ein UE von Grad 4 auf.

Zu den Grad 3 Ereignissen in NIS_{Prophy} HAVEN 2 zählten Hämarthrosen, Hämatome, eine Hämaturie, und Muskelblutungen. In HAVEN 2 NIS_{Prophy} waren die Grad 3 Ereignisse eine Appendizitis und eine Infektion an der Katheterstelle. Alle UE von Grad 3 wurden als SUE eingestuft und waren im Verlauf reversibel (89).

SUE wurden bei drei (23,1 %) Patienten in NIS_{Prophy} HAVEN 2 und bei vier (30,8 %) Patienten in HAVEN 2 NIS_{Prophy} beobachtet. Die SUE der Patienten aus NIS_{Prophy} HAVEN 2 waren die oben genannten Grad 3 Ereignisse. In HAVEN 2 NIS_{Prophy} wurden ebenfalls die beiden o. g. Grad 3 Ereignisse als SUE eingestuft, sowie eine Muskelblutung und eine Bänderzerrung von Grad 2 (89). Der Vergleich der Inzidenzen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-147). Alle SUE waren im Verlauf reversibel.

AESI – intraindividueller Vergleich (Kinder)

Bis zu den aktuellen Datenschnitten wurde bei keinem Patienten in NIS_{Prophy} HAVEN 2 und HAVEN 2 NIS_{Prophy} ein AESI dokumentiert (89).

Fazit Verträglichkeit intraindividueller Vergleich (Kinder)

Während bei der Analyse der UE jeglichen Schweregrades ein Nachteil zu Ungunsten der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) festgestellt wurde, konnte kein Unterschied bezüglich der UE Grad 3 und SUE festgestellt werden. In der Studie traten weder UE Grad 4 noch Fälle der im Protokoll der HAVEN 2 spezifizierten AESI auf.

4.3.2.2.3.7 Subgruppenanalysen – intraindividuelle Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. ***Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Eine detaillierte Übersicht der a priori geplanten und durchgeführten Subgruppenanalysen und die Begründung für die Wahl von Subgruppen-Kategorien befindet sich in Abschnitt 4.2.5.5. Um eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede machen zu können, müssen ausreichend hohe Patientenzahlen vorhanden sein. Daher werden, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG empfohlen, nur Subgruppen dargestellt, denen mindestens zehn Patienten zugeordnet werden können sowie bei binären Daten nur die Subgruppen, in denen mindestens zehn Ereignisse in den Subgruppen aufgetreten sind (7).

Erwachsene/Jugendliche

Mit den in diesem Abschnitt dargestellten Analysen ergeben sich für den intraindividuellen Vergleich $NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS} (Erwachsene/Jugendliche) insgesamt zwei Subgruppen mit drei signifikanten Interaktionstests.

Dies betrifft die Subgruppe Region in den Endpunkten behandelte Blutungsepisoden und Unerwünschte Ereignisse. Die Subgruppe Region untergliedert sich in die Kategorien „Westeuropa“, welche sechs Patienten enthält, und „Andere“, welche zwölf Patienten enthält. Der Interaktionstest wird bei dieser geringen Anzahl an Patienten als nicht belastbar erachtet. Alle Patienten, sowohl in Arm C_{NIS} als auch in $NIS_{Arm,}$ hatten in der Kategorie „Westeuropa“ ein Unerwünschtes Ereigniss. Daher wurde kein modelbasiertes Relatives Risiko berechnet. Außerdem zeigen weder in der Kategorie „Westeuropa“ noch in der Kategorie „Andere“ entgegengesetzt-gerichtete statistisch signifikante Effekte. Deshalb wird Region nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

Für die Subgruppe Rasse/Ethnie war ein signifikanter Interaktionstest für den Endpunkt behandelte Blutungsepisoden festzustellen. Die Subgruppe Rasse/Ethnie untergliedert sich in die Kategorien „Kaukasisch“, welche dreizehn Patienten enthält, und „Andere“, welche fünf Patienten enthält. Der Interaktionstest wird bei dieser geringen Anzahl an Patienten als nicht belastbar erachtet. Es zeigte sich in keiner Kategorie entgegengesetzt-gerichtete statistisch signifikante Effekte. Deshalb wird Rasse/Ethnie nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

Es ist daher weder aus methodischer noch aus medizinischer Sicht eine gesonderte Betrachtung einzelner Subgruppen-Kategorien angezeigt.

Kinder

Für den intraindividuellen Vergleich der Kinder NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy} ergeben sich insgesamt zwei Subgruppenanalysen mit drei signifikanten Interaktionstests.

Dies betrifft die Subgruppe Region in den Endpunkten alle Blutungsepisoden und behandelte Blutungsepisoden. Die Subgruppe Region untergliedert sich in die Kategorien „Westeuropa“, welche acht Patienten enthält, und „Andere“, welche fünf Patienten enthält. Der Interaktions-

test wird bei dieser geringen Anzahl an Patienten als nicht belastbar erachtet. Außerdem zeigen sich für beide Endpunkte weder in der Kategorie „Westeuropa“ noch in der Kategorie „Andere“ entgegengesetzt-gerichtete statistisch signifikante Effekte. Deshalb wird Region nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

Für die Subgruppe Rasse/Ethnie war ein signifikanter Interaktionstest für den Endpunkt alle Blutungsepisoden festzustellen. Die Subgruppe Rasse/Ethnie untergliedert sich in die Kategorien „Kaukasisch“, welche acht Patienten enthält, und „Andere“, welche fünf Patienten enthält. Der Interaktionstest wird bei dieser geringen Anzahl an Patienten als nicht belastbar erachtet. Für beide Endpunkte zeigten sich in keiner Kategorie entgegengesetzt-gerichtete statistisch signifikante Effekte. Deshalb wird Rasse/Ethnie nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

Insgesamt ist weder aus methodischer noch aus medizinischer Sicht eine gesonderte Betrachtung einzelner Subgruppen-Kategorien angezeigt.

Annualisierte Blutungsrate

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-148: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	$NIS_{Arm\ C}$		$Arm\ C_{NIS}$		$Arm\ C_{NIS}$ vs. NIS_{ArmC}	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	7 (38,9)	27,19 [14,10; 52,44]	7 (38,9)	2,12 [1,05; 4,26]	0,08 [0,04; 0,15] < 0,0001	0,0715
	≥ 18 Jahre	11 (61,1)	24,07 [17,39; 33,33]	11 (61,1)	5,37 [2,22; 13,01]	0,22 [0,09; 0,56] 0,0013	
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	13 (72,2)	18,68 [13,05; 26,75]	13 (72,2)	3,05 [1,25; 7,45]	0,16 [0,06; 0,46] 0,0005	0,8924
	Andere	5 (27,8)	43,14 [29,04; 64,10]	5 (27,8)	6,40 [2,07; 19,80]	0,15 [0,05; 0,47] 0,0011	
Region	Westeuro-pa	6 (33,3)	17,89 [9,61; 33,29]	6 (33,3)	1,70 [0,58; 5,02]	0,10 [0,03; 0,32] 0,0002	0,4086
	Andere	12 (66,7)	29,04 [20,00; 42,15]	12 (66,7)	5,21 [2,34; 11,64]	0,18 [0,08; 0,43] 0,0001	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	11 (61,1)	23,55 [14,00; 39,60]	11 (61,1)	3,47 [1,33; 9,10]	0,15 [0,05; 0,45] 0,0008	0,8218
	≥ 9	7 (38,9)	27,54 [19,87; 38,17]	7 (38,9)	4,72 [1,62; 13,72]	0,17 [0,06; 0,47] 0,0006	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; SG: Subgruppe; **Quelle**: (80)

Tabelle 4-149: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	$NIS_{Arm\ C}$		$Arm\ C_{NIS}$		$Arm\ C_{NIS}$ vs. NIS_{ArmC}	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	7 (38,9)	6,54 [4,08; 10,48]	7 (38,9)	1,05 [0,49; 2,26]	0,16 [0,07; 0,38] < 0,0001	0,6541
	≥ 18 Jahre	11 (61,1)	21,07 [14,83; 29,93]	11 (61,1)	2,55 [0,66; 9,91]	0,12 [0,03; 0,42] 0,0010	
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	13 (72,2)	16,4 [11,25; 24,04]	13 (72,2)	0,7 [0,34; 1,39]	0,04 [0,02; 0,10] < 0,0001	< 0,0001
	Andere	5 (27,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	5 (27,8)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	
Region	Westeuropa	6 (33,3)	17,3 [9,30; 32,35]	6 (33,3)	0,1 [0,02; 0,70]	0,01 [0,00; 0,04] < 0,0001	0,0007
	Andere	12 (66,7)	14,3 [9,08; 22,52]	12 (66,7)	2,9 [0,99; 8,17]	0,20 [0,08; 0,48] 0,0004	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	11 (61,1)	12,9 [7,70; 21,46]	11 (61,1)	0,9 [0,43; 1,88]	0,07 [0,02; 0,20] < 0,0001	0,2366
	≥ 9	7 (38,9)	19,6 [11,67; 33,03]	7 (38,9)	3,9 [0,90; 17,04]	0,20 [0,06; 0,67] 0,0089	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; SG: Subgruppe; **Quelle**: (80)

Tabelle 4-150: Subgruppenanalysen für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	$NIS_{Arm\ C}$		$Arm\ C_{NIS}$		$Arm\ C_{NIS}$ vs. NIS_{ArmC}	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	7 (38,9)	0,29 [0,05; 1,89]	7 (38,9)	0,10 [0,02; 0,57]	0,33 [0,02; 5,23] 0,4279	0,1913
	≥ 18 Jahre	11 (61,1)	4,45 [1,38; 14,39]	11 (61,1)	0,21 [0,05; 0,83]	0,05 [0,02; 0,14] < 0,0001	
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	13 (72,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	13 (72,2)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,2418
	Andere	5 (27,8)	2,42 [0,59; 9,87]	5 (27,8)	0,37 [0,09; 1,54]	0,15 [0,02; 1,50] 0,1069	
Region	Westeuropa	6 (33,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	6 (33,3)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b.
	Andere	12 (66,7)	3,8 [1,06; 13,73]	12 (66,7)	0,3 [0,10; 0,80]	0,07 [0,02; 0,23]	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	11 (61,1)	2,0 [0,84; 4,81]	11 (61,1)	0,1 [0,01; 0,45]	0,03 [0,00; 0,32] 0,0031	0,5367
	≥ 9	7 (38,9)	4,9 [0,96; 24,58]	7 (38,9)	0,4 [0,11; 1,34]	0,08 [0,02; 0,32] 0,0003	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; SG: Subgruppe; **Quelle**: (80)

Kinder

Tabelle 4-151: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Kinder)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	NIS_{Prophy} HAVEN 2		HAVEN 2 NIS_{Prophy}		HAVEN 2 NIS_{Prophy} vs. NIS_{Prophy} HAVEN 2	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	8 (61,5)	28,57 [16,38; 49,82]	8 (61,5)	1,62 [0,97; 2,70]	0,06 [0,03; 0,12] < 0,0001	0,0076
	Andere	5 (38,5)	32,67 [15,38; 69,40]	5 (38,5)	10,00 [4,56; 21,89]	0,31 [0,12; 0,81] 0,0173	
Region	Westeuropa	8 (61,5)	28,45 [16,12; 50,22]	8 (61,5)	1,74 [1,06; 2,86]	0,06 [0,03; 0,14] < 0,0001	0,0142
	Andere	5 (38,5)	33,11 [15,98; 68,62]	5 (38,5)	9,78 [4,32; 22,15]	0,30 [0,11; 0,79] 0,0148	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; SG: Subgruppe; **Quelle**: (81)

Tabelle 4-152: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Kinder)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	NIS_{Prophy} HAVEN 2		HAVEN 2 NIS_{Prophy}		HAVEN 2 NIS_{Prophy} vs. NIS_{Prophy} HAVEN 2	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	8 (61,5)	18,4 [12,77; 26,53]	8 (61,5)	0,2 [0,03; 1,37]	0,01 [0,00; 0,08] < 0,0001	0,2416
	Andere	5 (38,5)	14,5 [7,98; 26,48]	5 (38,5)	0,5 [0,13; 2,15]	0,04 [0,01; 0,12] < 0,0001	
Region	Westeuropa	8 (61,5)	18,2 [12,34; 26,78]	8 (61,5)	0,1 [0,02; 0,72]	0,01 [<0,001; 0,05] < 0,0001	0,0460
	Andere	5 (38,5)	15,2 [8,67; 26,74]	5 (38,5)	0,7 [0,24; 2,29]	0,05 [0,02; 0,14] < 0,0001	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; SG: Subgruppe; **Quelle**: (81)

Tabelle 4-153: Subgruppenanalysen für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Kinder)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	NIS_{Prophy} HAVEN 2		HAVEN 2 NIS_{Prophy}		HAVEN 2 NIS_{Prophy} vs. NIS_{Prophy} HAVEN 2	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95% KI]	ABR-Verhältnis [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	8 (61,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	8 (61,5)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	n.b.
	Andere	5 (38,5)	4,0 [2,31; 6,85]	5 (38,5)	0,4 [0,15; 1,19]	0,11 [0,05; 0,23] < 0,0001	
Region	Westeuropa	8 (61,5)	9,3 [5,54; 15,76]	8 (61,5)	0,1 [0,02; 0,69]	0,01 [0,00; 0,09] < 0,0001	0,1945
	Andere	5 (38,5)	3,6 [1,92; 6,79]	5 (38,5)	0,2 [0,03; 1,41]	0,05 [0,01; 0,26] 0,0002	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; **Quelle**: (81)

Verträglichkeit

Erwachsene/Jugendliche

Tabelle 4-154: Subgruppenanalysen für Verträglichkeit (UE) aus intraindividuellem Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Arm C_{NIS} vs. $NIS_{Arm\ C}$			
		$NIS_{Arm\ C}$	Arm C_{NIS}	ARR [95% KI]	OR 95% KI]	RR [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	3 / 7 (42,9)	7 / 7 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	2,33 [0,99; 5,49] 0,0522	0,0657
	≥ 18 Jahre	9 / 11 (81,8)	10 / 11 (90,9)	0,09 [-0,08; 0,26]	2,22 [0,48; 10,29]	1,11 [0,90; 1,37] 0,3175	
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	10 / 13 (76,9)	13 / 13 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,30 [0,97; 1,75] 0,0842	0,3676
	Andere	2 / 5 (40,0)	4 / 5 (80,0)	0,40 [-0,03; 0,83]	6,00 [0,67; 53,68]	2,00 [0,75; 5,33] 0,1657	
Region	Westeuropa	6 / 6 (100,0)	6 / 6 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.] n.b.	0,0336
	Andere	6 / 12 (50,0)	11 / 12 (91,7)	0,42 [0,14; 0,70]	11,00 [1,46; 82,80]	1,83 [1,07; 3,14] 0,0277	
Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt	< 9	7 / 11 (63,6)	11 / 11 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,57 [1,01; 2,46] 0,0474	0,3710
	≥ 9	5 / 7 (71,4)	6 / 7 (85,7)	0,14 [-0,12; 0,40]	2,40 [0,47; 12,37]	1,20 [0,84; 1,72] 0,3180	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SG: Subgruppe; **Quelle**: (88)

Kinder

Tabelle 4-155: Subgruppenanalysen für Verträglichkeit (UE) aus intraindividuellem Vergleich (Kinder)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)		HAVEN 2 NIS_{Prophy} vs. NIS_{Prophy} HAVEN 2			
		NIS_{Prophy} HAVEN 2	HAVEN 2 NIS_{Prophy}	ARR [95% KI]	OR [95% KI]	RR [95% KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	5 / 8 (62,5)	8 / 8 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,60 [0,94; 2,74] 0,0861	0,9284
	Andere	3 / 5 (60,0)	5 / 5 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,67 [0,82; 3,41] 0,1618	
Region	Westeuropa	4 / 8 (50,0)	8 / 8 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	2,00 [1,00; 4,00] 0,0499	0,2714
	Andere	4 / 5 (80,0)	5 / 5 (100,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	1,25 [0,81; 1,94] 0,3183	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; **Quelle**: (89)

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.

Der folgende Abschnitt umfasst einen historischen (nicht-adjustierten indirekten) Vergleich (siehe Abbildung 20) zwischen einer Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 1, Arm A_{Emi}) und einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS (BH29768), NIS_{Prophy}).

Vergleichstherapie	**(A) Prophylaxe**		**(B) Bedarfsbehandlung**
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	Intraindividueller Vergleich	Intraindividueller Vergleich	RCT
		Adjustierter indirekter Vergleich	
		Historischer Vergleich	

In diese Analyse gehen alle prophylaktisch behandelten Patienten aus der NIS ein, um alle in der Versorgung vorkommenden prophylaktischen Therapien abzubilden. Alle für den historischen Vergleich dargestellten Analysen der patientenrelevanten Endpunkte basieren auf einer Hauptanalyse. Sensitivitätsanalyen wurden nicht durchgeführt.

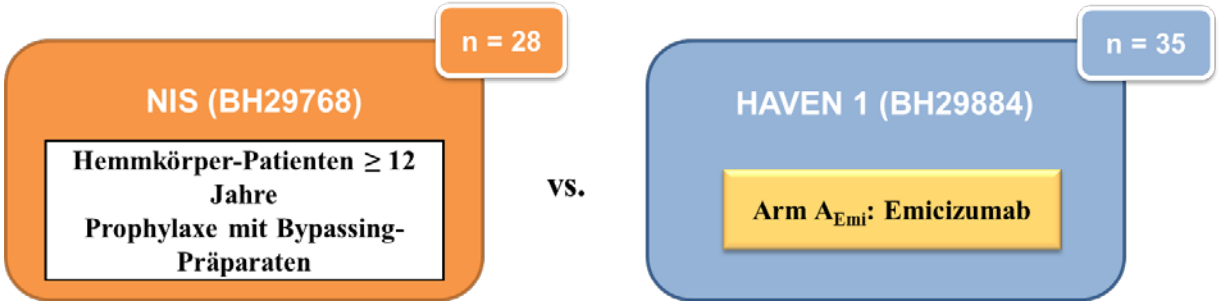
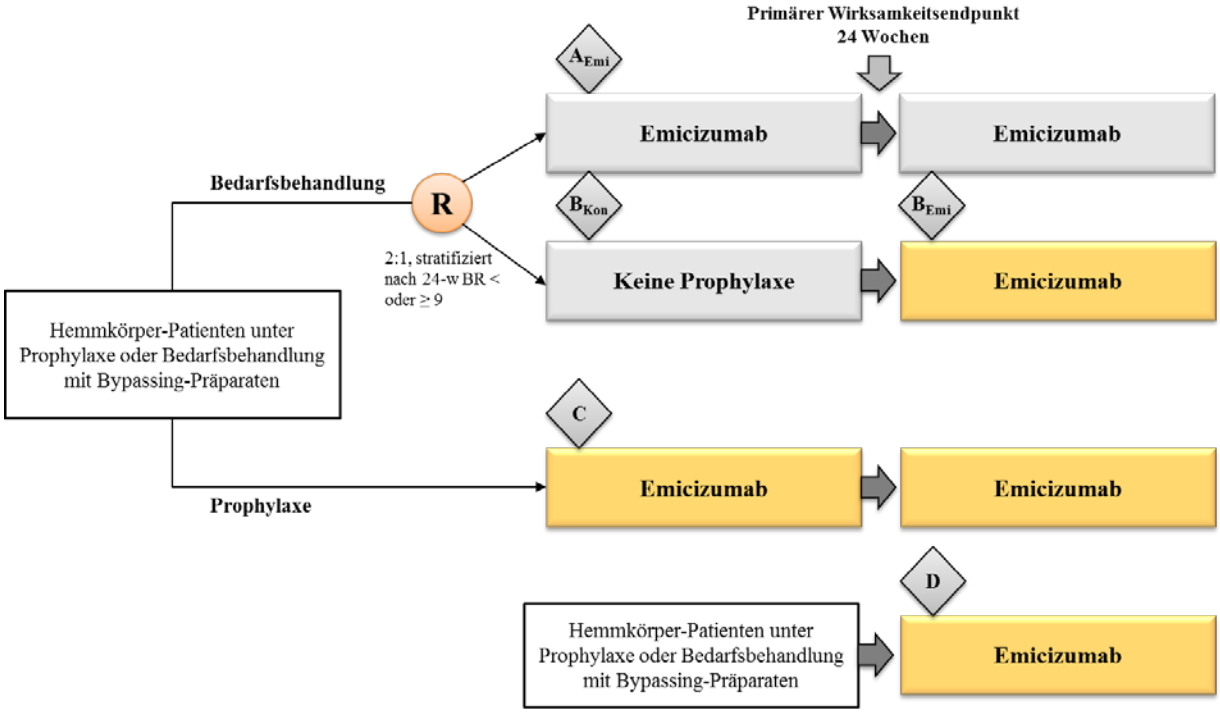


Abbildung 20: Übersicht historischer Vergleich NIS vs. HAVEN 1 (Arm A_{Emi})

Die nicht-randomisierten Arme C und D der HAVEN 1-Studie sowie die Ergebnisse der einarmigen HAVEN 2 werden deskriptiv beschrieben. Ergebnisse für Patienten in Arm B der HAVEN 1, die nach ihrer Beobachtungsdauer (24 Wochen) unter Bedarfsbehandlung (Arm $B_{Kontrolle}$) auf eine Emicizumab-Prophylaxe (Arm B_{Emi}) wechselten, werden ebenfalls deskriptiv dargestellt (siehe Abbildung 21 und Abbildung 22).

Dies dient zur vollständigen Darstellung aller Daten und jeglicher klinischen Evidenz, die unter Emicizumab-Prophylaxe im Rahmen klinischer Studien erhoben wurden. Aufgrund des deskriptiven Charakters der Daten lassen sich basierend darauf keine Rückschlüsse auf den Zusatznutzen ziehen. Von einer Interpretation der Daten wird daher abgesehen.



24-w BR = Blutungsrate 24 Wochen vor Studienbeginn; Emi = Emicizumab; Kon = Kontrolle; R = Randomisiert;

Abbildung 21: Übersicht HAVEN 1 (gelb markierte Arme werden im Kapitel „Weitere Untersuchungen“ dargestellt)

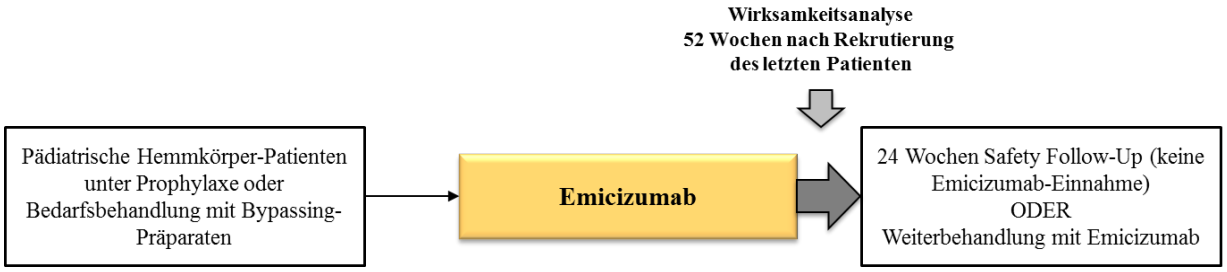


Abbildung 22: Übersicht HAVEN 2

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 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*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-156: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
Historischer Vergleich					
NIS (BH29768)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	Kohorte A: Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (Patienten ≥ 12 Jahre)
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	laufend	6 Monate† (24 Wochen)	Arm A_{Emi}: Emicizumab-Prophylaxe
Deskriptive Darstellung					
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	laufend	6 Monate† (24 Wochen)	Arm B_{Emi}: Emicizumab-Prophylaxe Arm C: Emicizumab-Prophylaxe* Arm D: Emicizumab-Prophylaxe**
HAVEN 2 (BH29992)	ja	ja	laufend	52 Wochen	Emicizumab-Prophylaxe***

† Beobachtungsdauer pro Patient
*Vorbehandlung: Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten
**Vorbehandlung: Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten; Patienten aus NIS (BH29768), die nicht rechtzeitig in Arm A_{Emi}, Arm $B_{Kontrolle}$ oder Arm C randomisiert werden konnten
***Vorbehandlung: Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-156 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.

Der Studienstatus ist zum 29.01.2018 abgebildet.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-13 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-157: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studienbezeichnung	**Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie**
ACE002JP	Phase I-Studie

4.3.2.3.1.2 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.

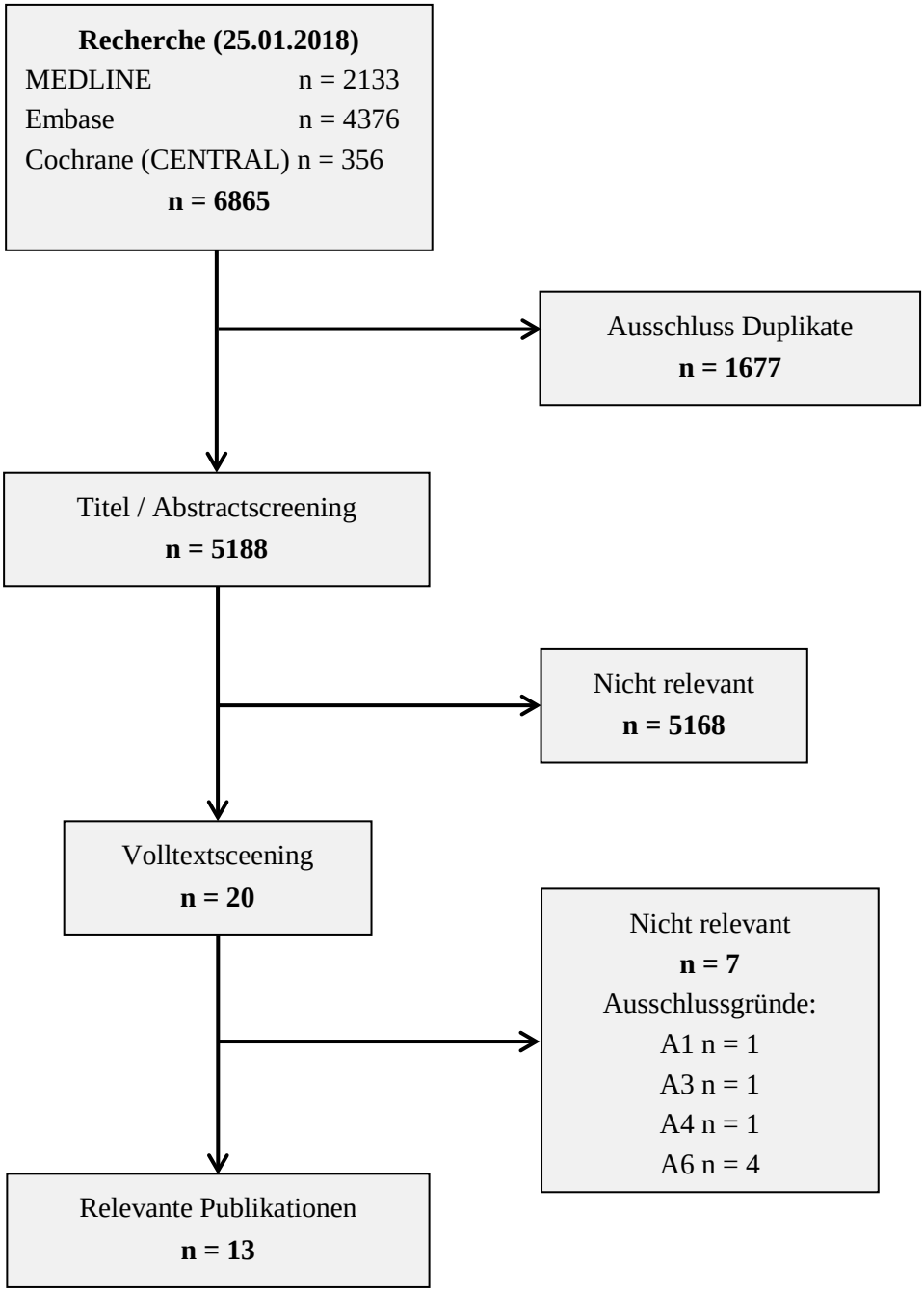


Abbildung 23: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von weiteren Studien mit Emicizumab wurde am 25.01.2018 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 23 zeigt den Selektionsprozess im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen. Die Selektion der relevanten Studien

anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-3) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden 20 Publikationen als potenziell relevant bewertet und im Volltext gesichtet. Davon wurden 13 Publikationen abschließend als relevant eingestuft. Zwar wurden alle diese Publikationen aufgrund der vordefinierten Selektionskriterien formal eingeschlossen, bei acht Treffern wird jedoch von einer Darstellung im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ abgesehen. Die jeweiligen Gründe dafür sind in Tabelle 4-158 dargestellt. Somit resultiert die systematische Recherche nach weiteren Untersuchungen in einer Publikation, die für die Darstellung unter 4.3.2.3 herangezogen wird. Diese ist der Zulassungsstudie HAVEN 1 zuzuordnen (29).

Tabelle 4-158: Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen, die eingeschlossen aber nicht verwendet wurden, inklusive Rationale

Publikation	**Dargestellt unter 4.3.2.3 (ja/nein)**	**Rationale**
Antunes et al. (2014) (10)	nein	Darstellung der Studie (PROOF) im Rahmen des indirekten Vergleichs unter 4.3.2.1.
Ettingshausen, Kreuz (2010) (90)	nein	Monozentrische Studie mit ausschließlich pädiatrischen Patienten (≤ 3 Jahre).
Gringeri et al. (2013) (51)	nein	Darstellung der Studie (Pro-FEIBA) im Rahmen des indirekten Vergleichs unter 4.3.2.1.
Hilgartner et al. (2003) (91)	nein	Ausschließlich pädiatrische Patientenpopulation (≤ 10 Jahre), einarmige Studie mit intraindividuellem Vergleich, nur historische Gelenkblutungsrate berichtet.
Holme et al. (2009) (92)	nein	Routineprophylaxe nur bei einem Patienten durchgeführt.
Karimi et al. (2016) (93)	nein	Einarmige Studie mit intraindividuellem Vergleich und sehr kleiner Population (drei Patienten im Alter von 5-10 Jahren).
Leissinger et al. (2007) (94)	nein	Retrospektive Auswertung von Krankenakten.
Leissinger et al. (2011) (9)	nein	Darstellung der Studie (Pro-FEIBA) im Rahmen des indirekten Vergleichs unter 4.3.2.1.
Lusher et al. (1980) (95)	nein	Keine prophylaktische Behandlung, Unklarheit ob eingesetzte Präparate mit aktuell verfügbarem aPCC (FEIBA NF) vergleichbar sind.
Negrier et al. (2016) (96)	nein	Es wird nicht berichtet, wie die prophylaktische Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) durchgeführt wurde und ob dies der Zulassung entsprach.
Shima et al. (2016) (63)	nein	Phase I-Studie zu Pharmakokinetik mit nicht zugelassener Emicizumab-Dosis. Wirksamkeit im intraindividuellen Vergleich; Unklarheit ob vorausgegangene Therapie mit Bypassing-Präparaten entsprechend Zulassung erfolgte.
Stasyshyn et al. (2014) (52)	nein	Darstellung der Studie (PROOF) im Rahmen des indirekten Vergleichs unter 4.3.2.1.

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister 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 4-13) 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.

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

Tabelle 4-159: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters 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)
Pro-FEIBA	clinicaltrials.gov (53); WHO ICTRP (54);	nein	ja	abgeschlossen
PROOF	clinicaltrials.gov (55); WHO ICTRP (57, 58); EU CTR (56);	nein	ja	abgeschlossen/ laufend*
HAVEN 1 (BH29884)	clinicaltrials.gov (59); WHO ICTRP (64); EU CTR (65); PharmNet.Bund (66);	ja	ja	laufend
ACE001JP	WHO ICTRP (97);	nein	ja	laufend
ACE001JP (Main Study)	WHO ICTRP (98);	nein	ja	laufend

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.
*Laut EU-CTR noch laufend in Frankreich, restliche Länder abgeschlossen
EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: World Health Organization

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-159 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit Emicizumab wurde am 29.01.2018 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und am 30.01.2018 im Register PharmNet.Bund durchgeführt (aufgrund der großen Trefferanzahl pro Studienregister konnte die Studienregisterrecherche nicht an einem Tag durchgeführt werden). Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Kriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnten fünf Studien identifiziert werden, die jedoch nicht in allen vier durchsuchten Studienregistern gelistet werden (siehe Tabelle 4-159). Somit ergibt sich insgesamt eine Trefferzahl von 12. Neben der HAVEN 1 war das die Zulassungsstudie ACE001JP, eine Phase I-Studie zur Untersuchung von japanischen Patienten mit Hämophilie A mit und ohne FVIII-Hemmkörper. Diese Studie wird im Abschnitt „weitere Untersuchungen“ nicht dargestellt (Begründung siehe Tabelle 4-158). Des Weiteren wurden die beiden bereits im adjustierten indirekten Vergleich verwendeten Studie Pro-FEIBA und PROOF identifiziert. Von einer erneuten Darstellung der Studien in diesem Abschnitt wird abgesehen.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Tabelle 4-160: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen[a]		
	Studie zur Zulassung von Emicizumab (ja/nein)	Gesponserte Studie[b] (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag[c] (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Historischer Vergleich						
NIS (BH29768)	ja	ja	nein	ja (42)	ja clinicaltrials.gov (67)	nein
HAVEN 1 (BH29884)	ja	ja	nein	ja (35)	ja clinicaltrials.gov (59)	ja (29)
Deskriptive Darstellung						
HAVEN 1 (BH29884)	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben	Siehe oben
HAVEN 2 (BH29992)	ja	ja	nein	ja (68)	ja clinicaltrials.gov (69)	nein

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.
b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.
c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

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.

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Tabelle 4-161: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Historischer Vergleich						
NIS (BH29768)	Nicht-interventionell, multizentrisch	Kinder, Jugendliche und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern (alle Schweregrade), dokumentierter hochtitriger Hemmkörper (≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte	<u>Kohorte A (n = 28)</u> Erwachsene und Jugendliche (≥ 12 Jahre); Prophylaxe mit BPA	Beobachtungsdauer: 52 Wochen	Australien, China, Costa Rica, Deutschland, Italien, Japan, Polen, Spanien, Südafrika, Südkorea, Taiwan, USA Studienzeitraum: 05/2015 – 03/2017	• ABR behandelter Blutungen (Blutungen, bei denen Gerinnungsfaktoren verabreicht wurden) • Anzahl der Blutungen während der Wirksamkeitsperiode und Rückgang im Vergleich zu Baseline) für alle Blutungen, behandelte Spontanblutungen, behandelte (Ziel)Gelenkblutungen • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen
HAVEN 1 (BH29884)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Arm A_{Emi} (n = 35)	6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	23 Studienzentren in 14 Ländern: Australien (1), Costa Rica (1), Frankreich (1), Großbritannien (1), Italien (1), Japan (5), Neuseeland (1), Polen (1), Spanien (3), Südafrika (1), Taiwan (1), USA (6) Studienzeitraum: Studienbeginn: 11/2015 Geplantes Studienende: 08/2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> ABR behandelter Blutungen <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • ABR (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Reduktion der Anzahl an Blutungen (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Deskriptive Darstellung						
HAVEN 1 (BH29884)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und erwachsene Patienten (≥ 12 Jahre) mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Arm B_{Emi} (n = 18) Arm C (n = 49) Arm D (n = 11)	6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	39 Studienzentren in 14 Ländern: Australien (1), Costa Rica (1), Deutschland (3), Frankreich (4), Großbritannien (3), Italien (2), Japan (4), Neuseeland (1), Polen (4), Spanien (2), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (1), USA (11) Studienzeitraum: Studienbeginn: 11/2015 Geplantes Studienende: 08/2018	<u>Primärer Endpunkt:</u> ABR behandelter Blutungsepisoden <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • ABR (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Reduktion der Anzahl an Blutungen (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Belegtage im Krankenhaus • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter (u. a. C_{trough})
HAVEN 2 (BH29992)	Einarmig, offen, multizentrisch, Phase III	Kinder (< 12 Jahre; 12-17 Jahre mit einem Körpergewicht < 40 kg) mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern	Emicizumab-Prophylaxe (n = 63)	52 Wochen	25 Studienzentren in zehn Ländern: Costa Rica (1), Italien (1), Großbritannien (1), Deutschland (1), Frankreich (2), Japan (5), Spanien (2), Südafrika (1), Türkei (3), USA (8) Studienzeitraum: Studienbeginn: 06/2016 Geplantes Studienende: 07/2018	• ABR (behandelte Blutungen, alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) • Abwesenheitstage von Tagesstätte/Schule • Belegtage im Krankenhaus • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit • Pharmakodynamik (Biomarker, FVIII-Antikörper) • Pharmakokinetische Parameter (C_{trough}) • Immunogenität (Antikörper gegen Emicizumab)

Abkürzungen: BPA: Bypassing-Präparate; Emi: Emicizumab; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; N: Gruppengröße; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; **Quelle**: (25, 35, 42, 68, 70, 99)

Tabelle 4-162: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Intervention	Vorbehandlung
Historischer Vergleich		
NIS (BH29768)	Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten: aPCC (FEIBA NF)	-
HAVEN 1 (BH29884)	Emicizumab: Startdosis von 3 mg/ kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan	Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
Deskriptive Darstellung		
HAVEN 1 (BH29884)	Emicizumab: Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan	Arm B_{Emi}: Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (24 Wochen im Rahmen des RCT (Arm $B_{Kontrolle}$)) Arm C: Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten Arm D: Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten
HAVEN 2 (BH29992)	Emicizumab: Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan	Prophylaxe und Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Historischer Vergleich

Tabelle 4-163: Charakterisierung der Studienpopulationen – Historischer Vergleich

	NIS_{Prophy} N = 28	**Arm A_{Emi} N = 35**
Geschlecht		
n	28	35
Männlich, n (%)	28 (100)	35 (100)
Alter (Jahre)		
n	28	35
Mittelwert (SD)	31,3 (19,7)	35,8 (13,9)
Median	23,0	38,0
Min – Max	12 – 75	12 – 68
Gewicht (kg)		
n	23	35
Mittelwert (SD)	67,45 (16,65)	75,86 (18,31)
Median	70,00	72,00
Min – Max	38,8 – 95,6	51,1 – 131,2
Abstammung (Anzahl; %)		
n	28	35
Asiatisch	8 (28,6)	10 (28,6)
Afroamerikanisch	1 (3,6)	4 (11,4)
Kaukasisch	18 (64,3)	21 (60,0)
Mehrere	1 (3,6)	0 (0,0)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)		
n	21	35
Mild	1 (4,8)	2 (5,7)
Mittelschwer	1 (4,8)	2 (5,7)
Schwer	19 (90,5)	31 (88,6)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)		
n	-	34
Mittelwert (SD)	-	276.45 (164,87)
Median	-	258,33
Min – Max	-	16,3 – 548,2
n	-	34
< 24 Monate	-	3 (8,8 %)
24 – < 48 Monate	-	0
48 – < 72 Monate	-	1 (2,9 %)
≥ 72 Monate		30 (88,2 %)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)		
n	-	32
Mittelwert (SD)	-	288,9 (472,8)
Median	-	84,5
Min – Max	-	5 – 1570
n	-	35
< 5 BE	-	0
≥ 5 BE	-	32 (91,4 %)
Unbekannt	-	3 (8,6 %)
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)		
n	28	35
Ja	16 (57,1)	14 (40,0)
Nein	12 (42,9)	21 (60,0)

	NIS_{Prophy} N = 28	**Arm A_{Emi} N = 35**
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)		
n	-	6
Mittelwert (SD)	-	9,37 (10,37)
Median	-	3,97
Min – Max	-	1,2 – 23,1
n	-	35
< 2 Jahre	-	2 (5,7 %)
2 – 5 Jahre	-	2 (5,7 %)
> 5 Jahre	-	2 (5,7 %)
Unbekannt	-	29 (82,9 %)
Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)		
n	-	35
Prothrombinkomplex-Konzentrat	-	27 (77,1)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	22 (62,9)
FVIII	-	1 (2,9)
Andere	-	1 (2,9)
Grund für keine prophylaktische Behandlung (Anzahl; %)		
n	-	35
Verfügbarkeit	-	10 (28,6)
Preis / Rückerstattung	-	9 (25,7)
Verträglichkeit / unerwünschte Ereignisse	-	2 (5,7)
Wirksamkeit	-	6 (17,1)
Infusionshäufigkeit / Halbwertszeit	-	8 (22,9)
Patientenwunsch	-	11 (31,4)
Venenzugang	-	9 (25,7)
Andere	-	10 (28,6)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt		
n	28	35
Mittelwert (SD)	7,6 (9,1)	15,7 (12,3)
Median	4,5	12,0
Min – Max	2 – 48	6 – 54
< 9	20 (71,4 %)	11 (31,4 %)
≥ 9	8 (28,6 %)	24 (68,5 %)
Zielgelenke vor Studieneintritt		
n	21	35
Mittelwert (SD)	1,2 (1,6)	1,4 (1,1)
Median	0,0	2,0
Min – Max	0 – 5	0 – 4
Kein Zielgelenk	11 (39,3 %)	10 (28,6 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	10 (35,7 %)	25 (71,4 %)
Unbekannt	7 (25,0 %)	0
1 Gelenk	2 (20,0 %)	7 (28,0 %)
> 1 Gelenk	8 (80,0 %)	18 (72,0 %)

Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheit; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; -: Ergebnisse wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben; **Quelle**: (35, 42, 71)

Deskriptive Darstellung

Tabelle 4-164: Charakterisierung der Studienpopulationen – Deskriptive Darstellung HAVEN 1 und HAVEN 2

	HAVEN 1			HAVEN 2
	Arm B_{Emi} N = 18	**Arm C N = 49**	**Arm D N = 11**	**N = 63**
Geschlecht (Anzahl; %)				
n	18	49	11	63
Männlich	18 (100,0)	49 (100,0)	11 (100,0)	63 (100,0)
Alter (Jahre)				
n	18	49	11	63
Mittelwert (SD)	37,2 (13,7)	25,6 (16,8)	39,0 (16,1)	6,9 (3,4)
Median	35,5	17,0	39,0	7,1
Min – Max	13 – 65	12 – 75	19 – 68	1 – 16
Gewicht (kg)				
n	18	49	11	63
Mittelwert (SD)	81,6 (23,6)	67,56 (17,9)	69,6 (16,8)	26,6 (13,22)
Median	79,45	65,50	70,00	22,6
Min – Max	55,9 – 156,3	40,1 – 108,2	51,0 – 109,0	9,5 – 63,0
Rasse / Ethnie (Anzahl; %)				
n	18	49	11	63
Amerikanische Ureinwohner	0	1 (2,0)	0	0
Asiatisch	3 (16,7)	8 (16,3)	0	10 (16,4)
Afroamerikanisch	4 (22,2)	3 (6,1)	0	11 (18,0)
Ureinwohner Hawaiis/ Pazifik-insel	1 (5,6)	0	0	0
Kaukasisch	10 (55,6)	33 (67,3)	11 (100,0)	34 (55,7)
Unbekannt	0	4 (8,2)	0	6 (9,8)
Nicht verfügbar	0	0	0	2 (3,3)
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)				
n	18	49	11	63
Mild	0	1 (2,0)	0	2 (3,2)
Mittelschwer	0	1 (2,0)	1 (9,1)	1 (1,6)
Schwer	18 (100)	47 (95,9)	10 (90,9)	60 (95,2)
Zeit seit der FVIII-Hemmkörper-Diagnose (Monate)				
n	17	49	10	63
Mittelwert (SD)	306,3 (183,8)	210,88 (122,21)	320,0 (156,9)	61,2 (37,85)
Median	302,5	177,18	350,3	64,33
Min – Max	49,7 – 578,9	8,0 – 577,7	62,7 – 500,4	0,5 – 142,4
n	17	49	10	63
< 24 Monate	0	3 (6,1 %)	0	15 (23,8 %)
24 – < 48 Monate	0	0	0	11 (17,5 %)
48 – < 72 Monate	3 (17,6 %)	0	1 (10,0 %)	10 (15,9 %)
≥ 72 Monate	14 (82,4 %)	46 (93,9 %)	9 (90,0 %)	27 (42,9 %)
Höchster historischer Hemmkörper-Titer (BE)				
n	16	47	10	61
Mittelwert (SD)	706,8 (1450,0)	815,7 (1148,1)	529,4 (818,4)	644,7 (1124)
Median	102,0	309,0	154	215
Min – Max	18 – 4500	11 – 5000	28 – 2125	5 – 7200
n	18	49	10	61
< 5 BE	0	0	0	0

	HAVEN 1			HAVEN 2
	Arm B_{Emi} N = 18	Arm C N = 49	Arm D N = 11	N = 63
≥ 5 BE	16 (88,9 %)	47 (95,5 %)	10 (90,9 %)	61 (100,0 %)
Unbekannt	2 (11,1 %)	2 (4,1 %)	1 (9,1 %)	0
Frühere ITI-Behandlung (Anzahl; %)				
n	18	49	11	63
Ja	7 (38,9)	33 (67,3)	3 (27,3)	43 (68,3)
Nein	11 (61,1)	16 (32,7)	8 (72,7)	20 (31,7)
Zeit seit der letzten ITI-Behandlung (Jahre)				
n	3	28	2	40
Mittelwert (SD)	8 (5,09)	10,41 (5,88)	24,21 (0,19)	3,8 (2,69)
Median	9,01	11,58	24,21	3,01
Min – Max	2,4 – 12,5	0,9 – 21,9	24,1 – 24,3	0,7 – 9,8
n	18	49	11	63
< 2 Jahre	0	2 (4,1 %)	0	14 (22,2 %)
2 – 5 Jahre	1 (5,6 %)	5 (10,2 %)	0	15 (23,8 %)
> 5 Jahre	2 (11,1 %)	21 (42,9 %)	2 (18,2 %)	11 (17,5 %)
Unbekannt	15 (83,3 %)	21 (42,9 %)	9 (81,8 %)	23 (36,4 %)
Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n	18	23	11	27
Prothrombinkomplex-Konz.	13 (72,2)	15 (65,2)	6 (54,5)	18 (66,7)
Rekombinanter Faktor VIIa	5 (27,8)	15 (65,2)	9 (81,8)	24 (88,9)
FVIII	0	1 (4,3)	2 (18,2)	1 (3,7)
Andere	0	0	1 (9,1)	1 (3,7)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n	-	49	-	38
Prothrombinkomplex-Konz.	-	36 (73,5)	-	26 (68,4)
Rekombinanter Faktor VIIa	-	15 (30,6)	-	17 (44,7)
FVIII	-	1 (2,0)	-	10 (26,3)
Andere	-	1 (2,0)	-	7 (18,4)
Grund für keine prophylaktische Behandlung (Anzahl; %)*				
n	18	-	11	35
Verfügbarkeit	6 (33,3)	-	3 (27,3)	8 (47,1)
Preis / Rückerstattung	2 (11,1)	-	2 (18,2)	3 (17,6)
Verträglichkeit / UE	0	-	1 (9,1)	3 (17,6)
Wirksamkeit	3 (16,7)	-	2 (18,2)	5 (29,4)
Infusionshäufigkeit / Halb-wertszeit	2 (11,1)	-	2 (18,2)	4 (23,5)
Patientenwunsch	3 (16,7)	-	4 (36,4)	2 (11,8)
Venenzugang	0	-	2 (18,2)	5 (29,4)
Andere	2 (11,1)	-	1 (9,1)	5 (29,4)
Blutungen in den letzten 24 Wochen				
n	18	49	11	63
Mittelwert (SD)	16,3 (13,6)	15,8 (26,1)	13 (12,3)	11,1 (20,2)
Median	9,5	9,0	8,0	6,0
Min – Max	6 – 50	2 – 180	6 – 48	0 – 155
< 9	5 (27,8 %)	23 (46,9 %)	6 (54,5)	44 (69,8 %)
≥ 9	13 (72,2 %)	26 (53,1 %)	5 (45,5)	19 (30,2 %)
Zielgelenke vor Studieneintritt				
n	18	49	10	63
Mittelwert (SD)	2,4 (2,3)	1,7 (1,6)	0,9 (0,9)	0,7 (1,1)

	HAVEN 1			HAVEN 2
	Arm B_{Emi} N = 18	**Arm C N = 49**	**Arm D N = 11**	**N = 63**
Median	2,0	1,0	1,0	0,0
Min – Max	0 – 7	0 – 6	0 – 2	0 – 5
Kein Zielgelenk	5 (27,8 %)	15 (30,6 %)	4 (36,4 %)	40 (63,5 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	13 (72,2 %)	34 (69,4 %)	6 (54,5 %)	23 (36,5 %)
Unbekannt	0	0	1 (9,1)	0
1 Gelenk	3 (23,1 %)	10 (29,4 %)	3 (50,0 %)	8 (34,8 %)
> 1 Gelenk	10 (76,9 %)	24 (70,6 %)	3 (50,0 %)	15 (65,2 %)

*Mehrfachnennung möglich
Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheit; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; ITI: Immuntoleranzinduktion; SD: Standardabweichung; -: Ergebnisse wurden im Rahmen der Studie nicht erhoben; Konz.: Konzentrat; **Quelle**: (74, 72)

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. 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.

Historischer Vergleich

Für den historischen Vergleich werden die NIS BH29768 sowie die pivotale Zulassungsstudie HAVEN 1 herangezogen. Beide Studien wurden bereits in vorangegangen Abschnitten detailliert beschrieben (für NIS (BH29768) siehe Abschnitt 4.3.2.2.2.1, für HAVEN 1 siehe Abschnitt 4.3.1.2.1), daher wird von einer erneuten Darstellung abgesehen. Für eine graphische Übersicht der im historischen Vergleich eingeschlossenen Studien siehe Abbildung 20.

In den historischen Vergleich wurden folgende Patienten eingeschlossen:

- NIS
  Patienten aus Kohorte A, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (n = 28);
- HAVEN 1:
  Alle in Arm A_{Emi} randomisierten Patienten (n= 35), die über einen Zeitraum von 24 Wochen prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden;

Für beide Studien waren dieselben Endpunkte präspezifiziert.

Vergleichbarkeit NIS (BH29768) mit Studie HAVEN 1

Um eine möglichst hohe Validität des historischen Vergleiches zu gewährleisten, muss sichergestellt werden, dass die Charakteristika der Patienten aus der NIS, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (historische Vergleichsstudie) eine hohe Ähnlichkeit mit den Patienten aufweisen, die im Rahmen der HAVEN 1 prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden (Arm A_{Emi}). Besonders sollte eine ausgewogene Verteilung prognostischer Faktoren zwischen den beiden Patientengruppen gegeben sein.

Eine Gegenüberstellung der Populationen aus beiden zu vergleichenden Studien zeigt hinsichtlich der Patientencharakteristika ein ausgewogenes Bild (siehe Tabelle 4-163).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der historische Vergleich bildet, bezogen auf die Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, einen wesentlichen Aspekt des deutschen Versorgungskontexts ab. Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang zwei unterschiedliche therapeutische Ansätze, die Bedarfsbehandlung und die prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten, welche je in etwa der Hälfte der Patienten in Deutschland verfolgt werden (37). Da der prophylaktische Ansatz im historischen Vergleich berücksichtigt wird, ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext gegeben.

Deskriptive Darstellung

Die nachfolgende deskriptive Darstellung umfasst die Arme B_{Emi}, C und D der HAVEN 1 sowie die Gesamtstudienpopulation der HAVEN 2.

HAVEN 1 (BH29884)

Studiendesign

Bei der HAVEN 1 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische klinische Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design. Das Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit in der Wirksamkeit, sowie Dokumentation von Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von prophylaktisch verabreichten Emicizumab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten.

Wie bereits unter 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben, besteht die Studie aus einem randomisierten (Arm A_{Emi}, Arm $B_{Kontrolle}$) sowie aus einem nicht-randomisierten Teil (Arm C, Arm D). Des Weiteren liegen Daten derjenigen Patienten aus Arm B vor, die die Beobachtungsdauer von 24 Wochen unter einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten durchlaufen haben und anschließend prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden (Arm B_{Emi}). Da die randomisierten Arme A_{Emi} und $B_{Kontrolle}$ bereits in dem dafür vorgesehenen Abschnitt (4.3.1.2.1) dargestellt wurden, konzentriert sich dieser Abschnitt auf die nicht-randomisierten Arme B_{Emi}, C und D. Das Studiendesign ist in Abbildung 21 dargestellt.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden jugendliche (≥ 12 und < 18 Jahre) und erwachsene Patienten (≥ 18 Jahre) mit Hämophilie A mit einer dokumentierten starken FVIII-Hemmkörperentwicklung („hochtitriger Hemmkörper“; ≥ 5 BE) in der Krankheitsgeschichte.

Intervention

Patienten, die vormals prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt waren, wurden in Arm C eingeschlossen und erhielten eine Prophylaxe mit Emicizumab.

Arm D bestand aus Patienten aus der NIS, die episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, jedoch nicht mehr in Arm A oder Arm B randomisiert werden konnten, sowie aus Patienten die prophylaktisch behandelt wurden, jedoch nicht mehr in Arm C eingeschlossen werden konnten. Als Studienmedikation erhielten diese Patienten Emicizumab als Prophylaxe.

Patienten aus Arm B, die im Rahmen des RCT 24 Wochen episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (Arm $B_{Kontrolle}$), hatten die Möglichkeit, im Anschluss auf eine Emicizumab-Prophylaxe zu wechseln (Arm B_{Emi}).

Die prophylaktische Behandlung mit Emicizumab war in allen drei Armen identisch und bestand aus einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (Erhaltungs-

dosis) für den Rest der Studienlaufzeit. Das Dosierungsschema in der HAVEN 1 war nach Angaben der Fachinformation zulassungskonform (2).

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der HAVEN 1 ist die ABR behandelter Blutungsepisoden. Sekundäre Endpunkte sind ABR weiterer Blutungsepisoden (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen, traumatische Blutungen), Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter. Eine ausführliche Listung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

HAVEN 2 (BH29992)

Studiendesign

Bei der HAVEN 2 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie der mit einer Dauer von 52 Wochen. Im Anschluss folgte eine 24-wöchige Verträglichkeits-Nachbeobachtungsphase nach Absetzen von Emicizumab oder eine Weiterbehandlung mit Emicizumab (siehe Abbildung 24). Die HAVEN 2 untersucht, ob Emicizumab in der gleichen körpergewichtsabhängigen Dosierung, die bei Erwachsenen und Jugendlichen angewandt wird, auch bei Kindern mit angeborener Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern wirksam und verträglich ist.

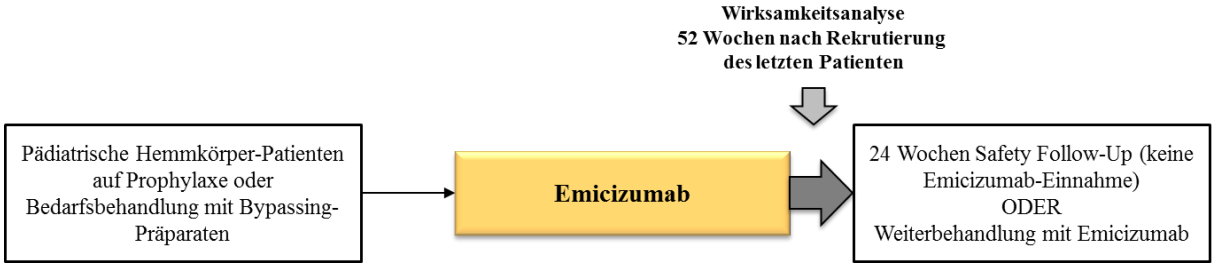


Abbildung 24: Übersicht Studiendesign HAVEN 2 (BH29992)

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten unter 12 Jahren sowie Jugendliche im Alter von 12 bis 17 Jahren, wenn sie ein Körpergewicht von < 40 kg hatten, mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern, die zuvor mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden. Um eine sichere Behandlung besonders junger Patienten (< 2 Jahre) zu gewährleisten, wurde die Rekrutierung schrittweise durchgeführt. Zunächst wurden nur Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 12 Jahren sowie 12 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht von < 40 kg in die Studie eingeschlossen. Nach einer Interimsanalyse der ersten 11 Patienten, die für mindestens 12 Wochen behandelt wurden, wurde die Rekrutierung vorübergehend bis zur Veröffentlichung der Empfehlungen des Prüfkomitees zur Zweckmäßigkeit der Erhaltungsdosis sowie der Aufnahme von Patienten unter zwei Jahren, gestoppt. Nach einer Analyse der Verträglichkeit, Wirksamkeit, sowie pharmakokinetischer und pharmakodynamischer Parameter wurde die Patientenrekrutierung fortgesetzt.

Intervention

Um einen ähnlichen Plasmaspiegel wie bei Erwachsenen und Jugendlichen zu erhalten, war die Studie zunächst darauf ausgelegt, das Dosierungsschema zu untersuchen, welches in der HAVEN 1 bei Erwachsenen und Jugendlichen (> 12 Jahre) zum Einsatz kam. Patienten erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab, bestehend aus einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis). Während der 52-wöchigen Behandlungsperiode konnte im Fall von unzureichender Blutungskontrolle die Dosis bei einzelnen Patienten erhöht werden. Durchbruchsblutungen wurden episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt.

Endpunkte

Endpunkte, die in HAVEN 2 erhoben wurden, waren die ABR behandelter Blutungen, d. h. Blutungen, die direkt im Anschluss mit einer Hämophilie A-Medikation behandelt wurden, sowie weiterer Blutungsepisoden (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen, traumatische Blutungen). Analog zu HAVEN 1 galt für Blutungen die 72-Stunden-Regel, nach der zwei Blutungen der gleichen Art (z. B. Gelenksblutung, Muskelblutung, oder andere) an derselben anatomischen Lokalisation als eine Blutung betrachtet wurden, sofern die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Behandlung der ersten Blutung auftrat. Die letzte Behandlung wurde definiert als die letzte Behandlung, bevor eine neue Blutung auftrat, entweder an derselben oder an einer anderen Stelle.

Weitere Endpunkte waren Verträglichkeit, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die deskriptiven Darstellungen der Arme B_{Emi}, C und D der HAVEN 1 sowie der Gesamtstudienpopulation der HAVEN 2 bilden die wesentlichen Aspekte des deutschen Versorgungskontexts im Anwendungsgebiet Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ab. Zu berücksichtigen sind in diesem Zusammenhang zwei unterschiedliche therapeutische Ansätze, die Bedarfsbehandlung und die prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten, welche je bei etwa der Hälfte der Patienten in Deutschland verfolgt werden (37). Da in der deskriptiven Darstellung die Umstellung der Therapie sowohl von einer prophylaktischen als auch einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten auf eine Emicizumab-Prophylaxe eingegangen wird, ist eine Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf deutschen Versorgungskontext gegeben.

4.3.2.3.2.2 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 4-165: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
Historischer Vergleich						
NIS (BH29768)	nein	ja	nein	nein	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	nein	nein	ja	ja
Deskriptive Darstellung						
HAVEN 1 (BH29884)	-	-	nein	nein	nein	ja
HAVEN 2 (BH29992)	-	-	nein	nein	nein	ja

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die NIS (BH29768) und die HAVEN 1-Studie waren nicht verblindet und den Patienten und behandelnden Personen war die Gruppenzuteilung bekannt. Die vorliegenden Studien sind prospektiv geplante Studien entsprechend „Guter Klinischer Praxis“ (ICH E-6-Guidelines for Good Clinical Practice Guidelines). Den Studien lag eine Fallzahlschätzung zugrunde, und die Analysen waren a priori geplant. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP bzw. Protokoll ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial, welches sich je nach Endpunkt unterscheiden kann. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche von Ergebnissen aus klinischen Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten generell als potenziell hoch verzerrt. Abgesehen von den grundlegenden Limitationen des historischen Vergleiches (nicht kontrolliert und nicht verblindet) und dem daraus resultierenden Risiko einer Verzerrung, ergeben sich aus methodischer Sicht keine sonstigen Aspekte, die die Validität der Ergebnisse grundsätzlich infrage stellen würden.

Die deskriptive Darstellung der HAVEN 1 und HAVEN 2 war prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden Dossier nicht.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

4.3.2.3.3.1 ABR aller Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-166: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
Historischer Vergleich	
	Folgende Analyse wird für den Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden im historischen Vergleich dargestellt. • ABR aller Blutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell **Imputation und Zensierung:** Für den historischen Vergleich wurden alle Patienten aus Kohorte A der NIS (BH29884) eingeschlossen, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (n = 28), sowie alle Patienten aus Arm A_{Emi} der HAVEN 1-Studie, die prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden (ITT-Population; n = 35). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-102 zu finden. **Erhebungszeitpunkte:** Täglich
HAVEN 1 (BH29884)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-22 zu finden. **Erhebungszeitpunkt:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Fazit	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden wurde in beiden Studien gleichermaßen erhoben (patientenberichtet über den Bleed/Medication Questionnare (BMQ) unter Verwendung eines elektronischen Handgerätes). Lediglich die Erhebungszeitpunkte unterscheiden sich (täglich vs. wöchentlich). Insgesamt wird von einer guten Vergleichbarkeit der Endpunkte zwischen den beiden Studien ausgegangen.
Deskriptive Darstellung	
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden wird für die einzelnen Arme der HAVEN 1 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-22. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage. **Imputation und Zensierung:** Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population): • Arm B_{Emi}: n = 18 • Arm C: n = 49 • Arm D: n = 11
BH29992 (HAVEN 2)	Der Endpunkt ABR für alle Blutungsepisoden wird für HAVEN 2 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-102. **Erhebungszeitpunkte**: Wöchentlich **Imputation und Zensierung:** Es werden alle Patienten der HAVEN 2 dargestellt, die mit mindestens einer Dosis Emicizumab behandelt wurden (n = 63).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-167: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Alle Blutungen				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja

Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Die Analyse der Blutungsraten war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells. Um eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die individuelle Beobachtungszeit (Tag der Randomisierung bis Tag der Visite zu Woche 24 oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen.

Die Art der Blutungen kann mit klar definierten Regeln / Kriterien, die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, objektiv erhoben und ausgewertet werden. Die Erhebung der Blutungsraten ist somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren erfolgt. Entsprechend wird das Verzerrungspotenzial durch das offene Studiendesign nicht erhöht. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP bzw. Protokoll ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es ergeben sich aus methodischer Sicht keine sonstigen Aspekte, die die Validität der Ergebnisse grundsätzlich infrage stellen würden.

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.

4.3.2.3.3.1.1 ABR aller Blutungsepisoden – Historischer Vergleich

ABR aller Blutungsepisoden (NB Regressionsmodell)

Tabelle 4-168: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

	NIS_{Prophy} N = 28	**Arm A_{Emi} N = 35**
Alle Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	25,14 [16,37; 38,62]	4,60 [2,99; 7,06]
ABR-Verhältnis	0,18	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,10; 0,34	
p-Wert	< 0,0001	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (100)		

Eine Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) führte im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy}) zu einer statistisch signifikanten Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden. Die ABR wurde um 82 % reduziert (ABR Verhältnis 0,18 [95 % KI: 0,10; 0,34]; p-Wert < 0,0001).

4.3.2.3.3.1.2 ABR aller Blutungsepisoden – Deskriptive Darstellung von Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

ABR aller Blutungsepisoden

Tabelle 4-169: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1)

	HAVEN 1		
	Arm B_{Emi} N = 18	**Arm C N = 49**	**Arm D N = 11**
Alle Blutungsepisoden			
ABR	2,01	4,71	2,83
95 % KI	1,18; 3,43	2,54; 8,71	1,04; 7,67
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (101–103)			

In der Analyse des Endpunktes ABR aller Blutungsepisoden wurden in den Armen B_{Emi}, C und D unter Emicizumab-Prophylaxe konsistent niedrige Blutungsraten mit einer ABR zwischen 2,01 und 4,71 festgestellt.

4.3.2.3.3.1.3 ABR aller Blutungsepisoden – Deskriptive Darstellung von Studie HAVEN 2

ABR aller Blutungsepisoden (NB Regressionsmodell)

Tabelle 4-170: ABR aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2)

	HAVEN 2 N = 63
Alle Blutungsepisoden	
ABR	3,65
95 % KI	2,18; 6,09
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (104)	

In der Analyse des Endpunktes ABR aller Blutungsepisoden zeigte sich in der Gesamtpopulation der HAVEN 2 unter einer Emicizumab-Prophylaxe eine niedrige Blutungsrate mit einer ABR von 3,65 [95 % KI: 2,18; 6,09].

4.3.2.3.3.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-171: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
Historischer Vergleich	
	Folgende Analyse wird für den Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden im historischen Vergleich dargestellt: • ABR für behandelte Blutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell Zudem wird die ABR behandelter Blutungsepisoden nach Lokalisation und Art (Spontanblutungsepisoden, traumatische Blutungsepisoden, Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs) basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell dargestellt. **Imputation und Zensierung:** Für den historischen Vergleich wurden alle Patienten aus Kohorte A der NIS (BH29884) eingeschlossen, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (n = 28), sowie alle Patienten aus Arm A_{Emi} der HAVEN 1, die prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden (ITT-Population; n = 35). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-108 zu finden. **Erhebungszeitpunkte:** Täglich
HAVEN 1 (BH29884)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-25 zu finden. **Erhebungszeitpunkt:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Fazit	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden wurde in beiden Studien gleichermaßen erhoben (patientenberichtet über den Bleed/Medication Questionnare (BMQ) unter Verwendung eines elektronischen Handgerätes). Lediglich die Erhebungszeitpunkte unterscheiden sich (täglich vs. wöchentlich). Insgesamt wird von einer guten Vergleichbarkeit der Endpunkte zwischen den beiden Studien ausgegangen.
Deskriptive Darstellung	
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden wird für die einzelnen Arme der HAVEN nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Als Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen wird die ABR behandelter Blutungsepisoden nach Lokalisation und Art (Spontanblutungsepisoden, traumatische Blutungsepisoden, Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs) dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-25 zu finden. **Imputation und Zensierung:** Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung, ITT-Population): • Arm B_{Emi}: n = 18 • Arm C: n = 49 • Arm D: n = 11
HAVEN 2 (BH29992)	Der Endpunkt ABR für behandelte Blutungsepisoden wird für HAVEN 2 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Als Sensitivitäts-/Ergänzende Analysen wird die ABR behandelter Blutungsepisoden nach Lokalisation und Art (Spontanblutungsepisoden, traumatische Blutungsepisoden, Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs) dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-108. **Erhebungszeitpunkte**: Wöchentlich **Imputation und Zensierung:** Es werden alle Patienten der HAVEN 2 dargestellt, die mit mindestens einer Dosis Emicizumab behandelt wurden (n = 63).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-172: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Behandelte Blutungen				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja

Ein Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsraten besteht nicht. Es gibt lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten, die nach klaren Kriterien vorab im Protokoll spezifiziert wurden. Somit können alle Blutungsraten objektiv ausgewertet werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für alle Blutungsraten des historischen Vergleiches als identisch bewertet.

Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP bzw. Protokoll ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: : Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Es ergeben sich aus methodischer Sicht keine sonstigen Aspekte, die die Validität der Ergebnisse grundsätzlich infrage stellen würden.

4.3.2.3.3.2.1 ABR behandelter Blutungsepisoden – Historischer Vergleich

Annualisierte Blutungsrate behandelter Blutungsepisoden (NB Regressionsmodell)

Tabelle 4-173: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

	NIS_{Prophy} N = 28	**Arm A_{Emi} N = 35**
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	14,80 [8,62; 25,42]	2,50 [1,42; 4,40]
ABR-Verhältnis	0,17	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,08; 0,37	
p-Wert	< 0,0001	
Behandelte Spontanblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	10,69 [6,17; 18,53]	0,99 [0,52; 1,88]
ABR-Verhältnis	0,09	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,04; 0,22	
p-Wert	< 0,0001	
Behandelte traumatische Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	4,31 [2,15; 8,63]	1,31 [0,64; 2,69]
ABR-Verhältnis	0,31	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,11; 0,83	
p-Wert	0,0196	
Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs		
ABR [95% KI]	0,10 [0,01; 1,39]	0,10 [0,02; 0,52]
ABR-Verhältnis	0,95	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,04; 22,23	
p-Wert	0,9729	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (100)		

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy}) eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller behandelten Blutungsepisoden. Die ABR wurde um 83 % reduziert (ABR-Verhältnis 0,17 [95 % KI: 0,08; 0,37]; p-Wert < 0,0001). Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy}) eine signifikante Reduktion der ABR behandelter Spontanblutungsepisoden (ABR-Verhältnis: 0,09 [0,04; 0,22]; p-Wert < 0,0001) sowie behandelter traumatischer Blutungsepisoden (ABR-Verhältnis: 0,31 [0,11; 0,83]; p-Wert = 0,0196). Dies entspricht einer Reduktion der ABR um 91 % bzw. 69 %. Hinsichtlich der behandelten Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs besteht kein Unterschied.

4.3.2.3.3.2.2 ABR für behandelte Blutungsepisoden – Deskriptive Darstellung von Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

ABR behandelter Blutungsepisoden

Tabelle 4-174: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1)

	HAVEN 1		
	Arm B_{Emi} N = 18	**Arm C N = 49**	**Arm D N = 11**
Behandelte Blutungsepisoden			
ABR	0,70	3,42	2,22
95 % KI	0,27; 1,85	1,59; 7,36	0,38; 12,93
Behandelte Spontanblutungsepisoden			
ABR	0,25	2,23	1,36
95 % KI	0,10; 0,68	0,97; 5,16	0,16; 11,78
Behandelte traumatische Blutungsepisoden			
ABR	0,54	1,23	1,14
95 % KI	0,22; 1,34	0,50; 3,02	0,26; 5,09
Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs			
ABR	< 0,001	0,03	0,12
95 % KI	0,00; n.b.	0,01; 0,13	0,02; 0,82

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; **Quelle**: (101–103)

In der Analyse der einzelnen Endpunkte der ABR behandelter Blutungsepisoden wurde in den Armen B_{Emi}, C und D konsistent eine niedrige Blutungsrate festgestellt**.**

4.3.2.3.3.2.3 ABR behandelter Blutungsepisoden – Deskriptive Darstellung von Studie HAVEN 2

ABR behandelter Blutungsepisoden

Tabelle 4-175: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2)

	HAVEN 2 N = 63
Behandelte Blutungsepisoden	
ABR	0,31
95 % KI	0,16; 0,57
Behandelte Spontanblutungsepisoden	
ABR	0,07
95 % KI	0,02; 0,21
Behandelte traumatische Blutungsepisoden	
ABR	0,24
95 % KI	0,12; 0,49
Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs	
ABR	n.b.
95 % KI	n.b.; n.b.
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; **Quelle**: (104)	

In der Analyse der ABR behandelter Blutungsepisoden wurde bei Kindern in der HAVEN 2 konsistent über alle Blutungsarten eine niedrige Blutungsrate festgestellt**.**

4.3.2.3.3.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-176: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
Historischer Vergleich	
	Folgende Analyse wird für den Endpunkt ABR von behandelten Blutungsepisoden im historischen Vergleich dargestellt: • ABR von Gelenkblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell Zudem wird die ABR für Zielgelenkblutungen basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell dargestellt. **Imputation und Zensierung:** Für den historischen Vergleich wurden alle Patienten aus Kohorte A der NIS (BH29884) eingeschlossen, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (n = 28), sowie alle Patienten aus Arm A_{Emi} der HAVEN 1-Studie, die prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden (ITT-Population; n = 35). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-116 zu finden. **Erhebungszeitpunkte:** Täglich
HAVEN 1 (BH29884)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-29 zu finden. **Erhebungszeitpunkt:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Fazit	Der Endpunkt ABR für (Ziel-)Gelenkblutungsepisoden wurde in beiden Studien gleichermaßen erhoben (patientenberichtet über den BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgerätes). Lediglich die Erhebungszeitpunkte unterscheiden sich (täglich vs. wöchentlich). Insgesamt wird von einer guten Vergleichbarkeit der Endpunkte zwischen den beiden Studien ausgegangen.
Deskriptive Darstellung	
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden wird für die einzelnen Arme der HAVEN 1 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Als Sensitivitäts-/Ergänzende Analyse wird die ABR von Zielgelenkblutungsepisoden dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-29 zu finden. **Imputation und Zensierung:** Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung, ITT-Population): • Arm B_{Emi}: n = 18 • Arm C: n = 49 • Arm D: n = 11
BH29992 (HAVEN 2)	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden wird für die HAVEN 2 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Als Sensitivitäts-/Ergänzende Analyse wird die ABR von Zielgelenkblutungsepisoden dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-108 zu finden. **Erhebungszeitpunkte**: Wöchentlich **Imputation und Zensierung:** Es werden alle Patienten der HAVEN 2 dargestellt, die mit mindestens einer Dosis Emicizumab behandelt wurden (n = 63).

Tabelle 4-177: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Gelenkblutungen				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja

Ein Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsraten besteht nicht. Es gibt lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten, die nach klaren Kriterien vorab im Protokoll spezifiziert wurden. Somit können alle Blutungsraten objektiv ausgewertet werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial für alle Blutungsraten des historischen Vergleiches als identisch bewertet.

Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP bzw. Protokoll ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

Es ergeben sich aus methodischer Sicht keine sonstigen Aspekte, die die Validität der Ergebnisse grundsätzlich infrage stellen würden.

4.3.2.3.3.3.1 ABR von Gelenkblutungsepisoden – Historischer Vergleich

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-178: ABR von Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

	NIS_{Prophy} N = 28	**Arm A_{Emi} N = 35**
Gelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	4,24 [1,62; 11,08]	0,73 [0,26; 2,03]
ABR-Verhältnis	0,17	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,04; 0,70	
p-Wert	0,0141	
Zielgelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	1,56 [1,02; 2,36]	0,14 [0,06; 0,31]
ABR-Verhältnis	0,09	
95% KI für das Verhältnis zwischen den Blutungsraten	0,04; 0,22	
p-Wert	< 0,0001	

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (100)

Die Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) hat im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy}) eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden. Die ABR wurde um 83 % bzw. 91 % reduziert (siehe Tabelle 4-178).

4.3.2.3.3.3.2 ABR von Gelenkblutungsepisoden – Deskriptive Darstellung von Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-179: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1)

	HAVEN 1		
	Arm B_{Emi} N = 18	**Arm C N = 49**	**Arm D N = 11**
Gelenkblutungsepisoden			
ABR	0,25	0,43	0,88
95 % KI	0,08; 0,75	0,17; 1,10	0,12; 6,48
Zielgelenkblutungsepisoden			
ABR	0,13	0,33	0,58
95 % KI	0,03; 0,51	0,11; 0,98	0,10; 3,46
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (101–103)			

In der Analyse der einzelnen Endpunkte der ABR von Gelenksblutungsepisoden wurde in den Armen B_{Emi}, C und D konsistent eine sehr niedrige Blutungsrate festgestellt

4.3.2.3.3.3.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – Deskriptive Darstellung von Studie HAVEN 2

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-180: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2)

	HAVEN 2 N = 63
Gelenkblutungsepisoden	
ABR	0,16
95 % KI	0,07; 0,37
Zielgelenkblutungsepisoden	
ABR	0,09
95 % KI	0,01; 0,61
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; **Quelle**: (104)	

In der Analyse der ABR von Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden wurde bei Kindern in HAVEN 2 konsistent eine niedrige Blutungsrate festgestellt**.**

Fazit ABR alle Blutungsepisoden, behandelte Blutungsepisoden, Gelenkblutungsepisoden

Historischer Vergleich

Eine Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) führte im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy}) zu einer statistisch signifikanten Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden und Gelenkblutungsepisoden. Auch wurden die ABR aller behandelten Blutungsepisoden statistisch signifikant reduziert, mit Ausnahme der Blutungen infolge Operationen oder Eingriffen. Die Aussagekraft dieser Analyse ist aufgrund der geringen Anzahl von Ereignissen eingeschränkt.

Deskriptive Darstellung von Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

In der Analyse der ABR aller Blutungsepisoden, behandelter Blutungsepisoden und Gelenkblutungsepisoden wurde in allen drei Armen eine konsistent niedrige Blutungsrate dokumentiert.

Deskriptive Darstellung der Studie HAVEN 2

In der Analyse der ABR aller Blutungsepisoden, behandelter Blutungsepisoden und Gelenkblutungsepisoden wurde in HAVEN 2 eine konsistent niedrige Blutungsrate dokumentiert.

4.3.2.3.3.4 Gesundheitszustand – 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 4-181: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
Historischer Vergleich	
	Folgende Analyse wird für den Endpunkt Gesundheitszustand im historischen Vergleich dargestellt: • Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte **Imputation:** Für den historischen Vergleich wurden alle Patienten aus Kohorte A der NIS (BH29884) eingeschlossen, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (n = 28), sowie alle Patienten aus Arm A_{Emi} der HAVEN 1, die prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden (ITT-Population; n = 35). Es wurden alle Patienten analysiert, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde eine Non-Responder Imputation durchgeführt.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-124 zu finden. **Erhebungszeitpunkte:** Alle vier Wochen und zum Zeitpunkt einer Blutung.
HAVEN 1 (BH29884)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-33 zu finden. **Erhebungszeitpunkte:** Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses und alle vier Wochen.
Fazit	Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in beiden Studien gleichermaßen erhoben. Von einer Vergleichbarkeit ist auszugehen.
Deskriptive Darstellung	
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt Gesundheitszustand wird für die einzelnen Arme der HAVEN 1 nur deskriptiv dargestellt. Analysiert wurde der Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-33. **Imputation und Zensierung:** Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung, ITT-Population): • Arm B_{Emi}: n = 18 • Arm C: n = 49 • Arm D: n = 11
HAVEN 2 (BH29992)	Nicht zutreffend; der Gesundheitszustand wurde in der HAVEN 2 (BH29992) nicht erhoben.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-182: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Gesundheitszustand aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
EQ-5D-VAS				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja

Historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche von Ergebnissen aus klinischen Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten generell als potenziell hoch verzerrt. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP bzw. Protokoll ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussenden Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-183: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der NIS und der HAVEN 1 (Historischer Vergleich)

Zeitpunkt	NIS_{Prophy}			Arm A_{Emi}		
	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)	Patienten mit Werten zu Studienbeginn und zu Woche 25 n/N (%)
Studienbeginn	28/28 (100,0 %)	25/28 (89,3 %)	12/28 (42,9 %)	35/35 (100,0 %)	33/35 (94,3 %)	29/35 (82,9 %)
Woche 25	17/28 (60,7 %)	14/17 (82,4%)		32/35 (91,4 %)	30/32 (93,8%)	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Statistik**: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; **Quelle**: (105)

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.

4.3.2.3.3.4.1 Gesundheitszustand – Historischer Vergleich

Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte

Tabelle 4-184: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Statistische Analysen**			
NIS_{Prophy} N = 28	**Arm A_{Emi} N = 35**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
7 / 28 (25,0)	17 / 35 (48,6)	0,24 [0,01; 0,47]	2,83 [0,96; 8,36]	1,94 [0,94; 4,02]	0,0732
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (105)					

Der Anteil von Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte ist mit Emicizumab-Prophylaxe nahezu doppelt so hoch wie unter einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten. Das Signifikanzniveau wird aufgrund niedriger Patientenzahlen nicht erreicht.

4.3.2.3.3.4.2 Gesundheitszustand – Deskriptive Darstellung von Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

Anteil Patienten mit einer EQ-5DL-VAS-Verbesserung um 10 Punkte

Tabelle 4-185: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Deskriptive Darstellung HAVEN 1)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		
Arm B_{Emi} N = 18	**Arm C N = 49**	**Arm D N = 11**
5 / 18 (27,8)	20 / 49 (40,8)	4 / 11 (36,4)
Quelle: (106–108)		

In der Analyse des Anteils von Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D-VAS um 10 Punkte zeigt sich in den Armen B_{Emi}, C und D konsistent bei 27,8 – 40,8 % der Patienten eine klinisch relevante Verbesserung.

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-186: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
Historischer Vergleich	
	Folgende Analyse wird für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität im historischen Vergleich dargestellt: • Anteil Patienten mit einer Haem-A-QoL-Verbesserung für den Gesamtscore und die Subscores der einzelnen Dimensionen **Imputation:** Für den historischen Vergleich wurden alle Patienten aus Kohorte A der NIS (BH29884) eingeschlossen, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, sowie alle Patienten aus Arm A_{Emi} der HAVEN 1, die prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden. Für die Analysen des Haem-A-QoL wurden alle Patienten analysiert, die mindestens 18 Jahre alt waren. Für den Haemo-QoL-SF wurden alle Patienten analysiert die zwischen 12 und 18 Jahre alt waren. Insgesamt wurden nur Patienten analysiert für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde eine Non-Responder Imputation durchgeführt.
NIS (BH29768)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-130 zu finden. **Erhebungszeitpunkte:** Alle vier Wochen
HAVEN 1 (BH29884)	**Definition und Instrument:** Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung, einschließlich Responderkriterien, ist in Tabelle 4-33 dargestellt. **Erhebungszeitpunkte:** Alle vier Wochen
Fazit	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden Studien gleichermaßen erhoben. Von einer Vergleichbarkeit ist auszugehen.
Deskriptive Darstellung	
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die einzelnen Arme der HAVEN 1 nur deskriptiv dargestellt. Analysiert wurde der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores sowie der Subscores der einzelnen Dimensionen für den Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF. Eine detaillierte Beschreibung, einschließlich Responderkriterien, ist der Operationalisierung in Tabelle 4-33 zu entnehmen. **Imputation:** Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation): • Arm B_{Emi}: n = 18 • Arm C: n = 49 • Arm D: n = 11
HAVEN 2 (BH29992)	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die HAVEN 2 nur deskriptiv dargestellt. Analysiert wurde der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores sowie der Subscores der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-SF. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung, einschließlich Responderkriterien, ist der Tabelle 4-130 zu entnehmen. Der Haemo-QoL-SF wurde nur von Kindern ≥ 8 Jahre ausgefüllt. **Erhebungszeitpunkte**: Alle drei Monate ab der Untersuchung in Woche 1; Input der letzten vier Wochen; **Imputation:** Es werden alle Patienten der HAVEN 2 dargestellt, die mit mindestens einer Dosis Emicizumab behandelt wurden (n = 63).

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-187: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Haem-A-QoL				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja
Haemo-QoL-SF				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja

Historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche von Ergebnissen aus klinischen Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten generell als potenziell hoch verzerrt. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP bzw. Protokoll ausgewertet. Daher ergeben sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Die Erhebung der patientenberichteten Fragebögen Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte konnten nicht identifiziert werden.

Tabelle 4-188: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der NIS (BH29768) und der HAVEN 1-Studie (Historischer Vergleich)

Zeitpunkt	**NIS_{Prophy}**			**Arm A_{Emi}**		
	Patienten in Studie n/N (%)	**Rücklauf-quote n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbe-ginn und zu Woche 25 n/N (%)**	**Patienten in Studie n/N (%)**	**Rücklauf-quote n/N (%)**	**Patienten mit Werten zu Studienbe-ginn und zu Woche 25 n/N (%)**
Haem-A-QoL						
Studienbeginn	19/19 (100,0 %)	13/19 (68,4 %)	7/19 (36,8 %)	31/31 (100,0 %)	29/31 (93,5 %)	25/31 (80,6 %)
Woche 25	13/19 (68,4 %)	10/13 (76,9 %)		27/31 (87,1 %)	26/31 (83,9 %)	
Haemo-QoL-SF						
Studienbeginn	9/9 (100,0 %)	7/9 (77,8 %)	3/9 (33,3 %)	4/4 (100,0 %)	2/4 (50,0 %)	2/4 (50,0 %)
Woche 25	4/9 (44,4%)	4/4 (100,0 %)		4/4 (100,0 %)	3/4 (75,0 %)	

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Statistik**: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; **Quelle**: (109, 110)

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.

4.3.2.3.3.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Historischer Vergleich

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores

Tabelle 4-189: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
NIS_{Prophy} N = 19	Arm A_{Emi} N = 31	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtscore					
3 / 19 (15,8)	15 / 31 (48,4)	0,33 [0,09; 0,57]	5,00 [1,21; 20,69]	3,06 [1,02; 9,21]	0,0460
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
4 / 19 (21,1)	18 / 31 (58,1)	0,37 [0,12; 0,62]	5,19 [1,40; 19,31]	2,76 [1,10; 6,93]	0,0308
Dimension „Gefühle“					
3 / 19 (15,8)	15 / 31 (48,4)	0,33 [0,09; 0,57]	5,00 [1,21; 20,69]	3,06 [1,02; 9,21]	0,0460
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
1 / 19 (5,3)	6 / 31 (19,4)	0,14 [-0,03; 0,31]	4,32 [0,48; 39,07]	3,68 [0,48; 28,24]	0,2106
Dimension „Sport & Freizeit“					
5 / 19 (26,3)	6 / 31 (19,4)	-0,07 [-0,31; 0,17]	0,67 [0,17; 2,61]	0,74 [0,26; 2,08]	0,5627
Dimension „Arbeit und Schule“					
1 / 19 (5,3)	8 / 31 (25,8)	0,21 [0,02; 0,39]	6,26 [0,72; 54,75]	4,90 [0,66; 36,19]	0,1190
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
4 / 19 (21,1)	9 / 31 (29,0)	0,08 [-0,16; 0,32]	1,53 [0,40; 5,91]	1,38 [0,49; 3,86]	0,5409
Dimension „Behandlung“					
1 / 19 (5,3)	10 / 31 (32,3)	0,27 [0,08; 0,46]	8,57 [1,00; 73,58]	6,13 [0,85; 44,16]	0,0719
Dimension „Gedanken über die Zukunft“					
0 / 19 (0,0)	13 / 31 (41,9)	0,42 [-0,06; 0,91]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Familienplanung“					
2 / 19 (10,5)	2 / 31 (6,5)	-0,04 [-0,20; 0,12]	0,59 [0,08; 4,55]	0,61 [0,09; 4,00]	0,6088
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“					
2 / 19 (10,5)	6 / 31 (19,4)	0,09 [-0,11; 0,28]	2,04 [0,37; 11,33]	1,84 [0,41; 8,20]	0,4246

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (109)

Die Emicizumab-Prophylaxe hat im Vergleich mit einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten bei erwachsenen Patienten einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für den Gesamtscore sowie drei von zehn Einzeldimensionen des Haem-A-QoL. In einer weiteren Dimension ist ein deutlicher Vorteil für die Emicizumab-Prophylaxe zu erkennen, der sich aufgrund fehlender Responder unter Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten nicht berechnen lässt.

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores

Tabelle 4-190: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Statistische Analysen**			
NIS_{Prophy} N = 9	**Arm A_{Emi} N = 4**	**ARR [95 % KI]**	**OR [95 % KI]**	**RR [95 % KI]**	**p-Wert**
Gesamtscore					
3 / 9 (33,3)	1 / 4 (25,0)	-0,08 [-0,61; 0,44]	0,67 [0,05; 9,47]	0,75 [0,11; 5,18]	0,7705
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
4 / 9 (44,4)	2 / 4 (50,0)	0,06 [-0,53; 0,64]	1,25 [0,12; 13,24]	1,12 [0,33; 3,82]	0,8502
Dimension „Gefühle“					
1 / 9 (11,1)	1 / 4 (25,0)	0,14 [-0,33; 0,61]	2,67 [0,12; 57,62]	2,25 [0,18; 27,66]	0,5264
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
5 / 9 (55,6)	1 / 4 (25,0)	-0,31 [-0,84; 0,23]	0,27 [0,02; 3,65]	0,45 [0,07; 2,71]	0,3833
Dimension „Sport und Schule“					
-	-	-	-	-	-
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
4 / 9 (44,4)	0 / 4 (0,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Behandlung“					
-	-	-	-	-	-
Dimension „Familie“					
0 / 9 (0,0)	2 / 4 (50,0)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Freunde“					
-	-	-	-	-	-
Dimension „Andere Personen“					
2 / 9 (22,2)	1 / 4 (25,0)	0,03 [-0,48; 0,53]	1,17 [0,07; 18,35]	1,12 [0,14; 9,11]	0,9121

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle**: (110)

Die Emicizumab-Prophylaxe ist mit einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten bei Kindern für den Gesamtscore und Einzeldimensionen des Haemo-QoL-SF vergleichbar. Die Aussagekraft der Analyse ist aufgrund der wenigen Patienten limitiert.

4.3.2.3.3.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Deskriptive Darstellung von Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores

Tabelle 4-191: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Deskriptive Darstellung HAVEN 1)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		
Arm B_{Emi} N = 16	**Arm C N = 23**	**Arm D N = 11**
Gesamtscore		
6 / 16 (37,5)	15 / 23 (65,2)	6 / 11 (54,5)
Dimension „Körperliche Gesundheit“		
7 / 16 (43,8)	14 / 23 (60,9)	6 / 11 (54,5)
Dimension „Gefühle“		
5 / 16 (31,3)	13 / 23 (56,5)	4 / 11 (36,4)
Dimension „Einstellung zu sich selbst“		
2 / 16 (12,5)	6 / 23 (26,1)	3 / 11 (27,3)
Dimension „Sport & Freizeit“		
5 / 16 (31,3)	8 / 23 (34,8)	4 / 11 (36,4)
Dimension „Arbeit und Schule“		
4 / 16 (25,0)	4 / 23 (17,4)	4 / 11 (36,4)
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“		
7 / 16 (43,8)	6 / 23 (26,1)	1 / 11 (9,1)
Dimension „Behandlung“		
8 / 16 (50,0)	14 / 23 (60,9)	7 / 11 (63,6)
Dimension „Gedanken über die Zukunft“		
2 / 16 (12,5)	4 / 23 (17,4)	3 / 11 (27,3)
Dimension „Familienplanung“		
2 / 16 (12,5)	2 / 23 (8,7)	2 / 11 (18,2)
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“		
4 / 16 (25,0)	6 / 23 (26,1)	5 / 11 (45,5)
Quelle: (111–113)		

In der Analyse der Patienten in den Armen B_{Emi}, C und D zeigt sich, dass ein Anteil von 37,5 – 65,2, % eine signifikante Verbesserung im Gesamtscore des Haem-A-QoL erfährt.

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

Anteil Patienten mit Haemo-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores

Tabelle 4-192: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Deskriptive Darstellung HAVEN 1)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		
Arm B_{Emi} N = 2	**Arm C N = 26**	**Arm D N = 11**
Gesamtscore		
2 / 2 (100,0)	21 / 26 (80,8)	-
Dimension „Körperliche Gesundheit“		
1 / 2 (50,0)	20 / 26 (76,9)	-
Dimension „Gefühle“		
1 / 2 (50,0)	11 / 26 (42,3)	-
Dimension „Einstellung zu sich selbst“		
1 / 2 (50,0)	9 / 26 (34,6)	-
Dimension „Sport und Schule“		
1 / 2 (50,0)	15 / 26 (57,7)	-
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“		
2 / 2 (100,0)	13 / 26 (50,0)	-
Dimension „Behandlung“		
1 / 2 (50,0)	12 / 26 (46,2)	-
Dimension „Familie“		
1 / 2 (50,0)	14 / 26 (53,8)	-
Dimension „Freunde“		
1 / 2 (50,0)	4 / 26 (15,4)	-
Dimension „Andere Personen“		
2 / 2 (100,0)	11 / 26 (42,3)	-
-: keine Erhebung in Arm D (nur erwachsene Patienten) **Quelle**: (114, 115)		

In der Analyse der Patienten im Arm C zeigt sich, dass ein Anteil von 80,8 % eine signifikante Verbesserung im Gesamtscore des Haemo-QoL-SF erfährt. Der Arm B_{Emi} zeigte bei allen Patienten eine Verbesserung. Das Ergebnis ist jedoch wenig aussagekräftig aufgrund der Auswertung von nur zwei Patienten. Im Arm D waren keine Jugendlichen vertreten, so dass keine Analyse durchgeführt werden konnte.

4.3.2.3.3.5.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Deskriptive Darstellung von Studie HAVEN 2

Anteil Patienten mit Haemo-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores

Tabelle 4-193: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-Verbesserung für Gesamt- und Subscores aus weiteren Untersuchungen (Deskriptive Darstellung HAVEN 2)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)
	HAVEN 2 N = 63
Gesamtscore	16 / 25 (64,0)
Dimension „Körperliche Gesundheit“	11 / 25 (44,0)
Dimension „Gefühle“	13 / 25 (52,0)
Dimension „Einstellung zu sich selbst“	7 / 25 (28,0)
Dimension „Sport und Schule“	9 / 25 (36,0)
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“	4 / 25 (16,0)
Dimension „Behandlung“	14 / 25 (56,0)
Dimension „Familie“	8 / 25 (32,0)
Dimension „Freunde“	5 / 25 (20,0)
Dimension „Andere Personen“	9 / 25 (36,0)
Quelle: (116)	

In der Analyse aller Patienten in der HAVEN 2 ergab sich, dass ein Anteil von 64,0 % eine klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore des Haemo-QoL-SF erfährt.

Fazit Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Historischer Vergleich

Eine Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) führte im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (NIS_{Prophy}) bei erwachsenen Patienten zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Für jugendliche Patienten konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden, die Aussagekraft der Analyse ist aufgrund der geringen Patientenzahl limitiert.

Deskriptive Darstellung von Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

In der Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität zeigte sich bei 37,5 – 54,5 % der erwachsenen Patienten eine klinisch relevante Verbesserung. Bei Jugendlichen wurde im Arm C eine klinisch relevante Verbesserung bei 80,8 % der Patienten festgestellt. Zu Jugendlichen im Arm B_{Emi} und Arm D können keine belastbaren Aussagen getroffen werden, da zu wenige bzw. keine entsprechenden Patienten im jeweiligen Arm vertreten waren.

Deskriptive Darstellung der Studie HAVEN 2

In der Analyse aller Patienten in der HAVEN 2 ergab sich, dass ein Anteil von 64,0 % eine klinisch relevante Verbesserung im Gesamtscore des Haemo-QoL-SF erfährt.

4.3.2.3.3.6 Verträglichkeit – 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 4-194: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung
Historischer Vergleich	
	Folgende Verträglichkeitsendpunkte werden für den historischen Vergleich dargestellt: • UE • UE ≥ Grad 3 • UE Grad 3 • UE Grad 4 • SUE • Ausgewählte UE von besonderem Interesse **Analyse:** Die hier dargestellte Verträglichkeitspopulation schließt alle Patienten (≥ 12 Jahre) ein, die in der NIS BH29768 prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden (n = 28) und in der HAVEN 1 mindestens eine Dosis Emicizumab erhielten (n = 35).
NIS (BH29768)	Die Operationalisierung der Verträglichkeit der NIS – inklusive der separat dargestellten Punkte UE und SUE - kann der Tabelle 4-143 entnommen werden.
HAVEN 1 (BH29884)	Die Operationalisierung der Verträglichkeit der HAVEN 1 – inklusive der separat dargestellten Punkte UE, SUE und AESI - kann der Tabelle 4-45 entnommen werden.
Deskriptive Darstellung	
HAVEN 1 (BH29884)	Der Endpunkt Verträglichkeit wird für die einzelnen Arme der HAVEN 1 nur deskriptiv dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung der Verträglichkeit in HAVEN 1 ist der Tabelle 4-45 zu entnehmen. **Imputation und Zensierung:** Die Verträglichkeitspopulation schließt alle Patienten ein, die in Arm B_{Emi}, Arm C oder Arm D eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis Emicizumab erhielten.
HAVEN 2 (BH29992)	Der Endpunkt Verträglichkeit wird für die HAVEN 2 nur deskriptiv dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung der Verträglichkeit in HAVEN 2 ist der Tabelle 4-143 zu entnehmen. **Imputation und Zensierung:** Die hier dargestellte Verträglichkeitspopulation schließt alle Patienten (< 12 Jahre) ein, die in der HAVEN 2 mindestens eine Dosis Emicizumab erhielten.

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nichtrandomisierter 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.

Tabelle 4-195: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Verträglichkeit aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
UE				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja
UE vom CTCAE Grad ≥ 3				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja
SUE				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja
Behandlungsabbruch wegen UE				
NIS (BH29768)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 1 (BH29884)	nein	ja	ja	ja

Für die NIS (BH29768) wurden UE bis zur Beendigung der Studienbehandlung erfasst. In HAVEN 1 wurden UE ab Beginn der Behandlung bis 24 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen Folgetherapie oder dem betrachteten Datenschnitt erfasst. Aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Ereignisse, wird eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. TTE-Analyse) als nicht adäquat erachtet. Für UE vom CTCAE-Grad ≥ 3 und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign für diese Endpunkte nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials.

Historische (nicht-adjustierte indirekte) Vergleiche von Ergebnissen aus klinischen Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten generell als potenziell hoch verzerrt. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Die ungleiche Erhebung der UE führt zu einer konservativen Schätzung des Behandlungseffektes, da Patienten in HAVEN 1 länger beobachtet wurden (Median: Arm A_{Emi} 31 Wochen, NIS_{Prophy} 26.9 Wochen).

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.

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

4.3.2.3.3.6.1 Verträglichkeit – Historischer Vergleich

Generelle Verträglichkeit – Historischer Vergleich

Tabelle 4-196: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Arm A_{Emi} vs. NIS_{Prophy}**		
	NIS_{Prophy}	**Arm A_{Emi}**	**RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert**	**OR [95% KI]**	**ARR [95% KI]**
UE	19 / 28 (67,9)	32 / 34 (94,1)	1,39 [1,06; 1,81] 0,72 [0,55; 0,94] 0,0169	7,58 [1,48; 38,84]	0,26 [0,07; 0,45]
UE ≥ Grad 3	5 / 28 (17,9)	6 / 34 (17,6)	0,99 [0,34; 2,90] 1,01 [0,34; 2,97] 0,9828	0,99 [0,27; 3,65]	0,00 [-0,19; 0,19]
UE Grad 3	5 / 28 (17,9)	5 / 34 (14,7)	0,82 [0,26; 2,56] 1,21 [0,39; 3,77] 0,7372	0,79 [0,20; 3,07]	-0,03 [-0,22; 0,15]
UE Grad 4	0 / 28 (0,0)	1 / 34 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.] 0 [0,00; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
SUE	8 / 28 (28,6)	8 / 34 (23,5)	0,82 [0,35; 1,91] 1,21 [0,52; 2,82] 0,6516	0,77 [0,25; 2,41]	-0,05 [-0,27; 0,17]

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; **Quelle**: (117)

Bis zum Datenschnitt am 27. Juni 2017 traten in der Behandlungsgruppe NIS_{Prophy} bei 19 (67,9 %) Patienten und im Arm A_{Emi} der HAVEN 1 bis zum Datenschnitt am 08. September 2017 bei 32 (94,1 %) Patienten UE jeglicher Art auf. Bei mehr als 80 % der Patienten waren die aufgetretenen UE vom Grad 1 und Grad 2. Ein Vergleich der Behandlungsgruppen zeigt einen statisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Arm A_{Emi} (siehe Tabelle 4-196). Die häufigsten UE in NIS_{Prophy} waren bis zum aktuellen Datenschnitt Hämarthrosen bei fünf (17,9 %) Patienten. Die häufigsten UE im Arm A_{Emi} waren Reaktionen an der Einstichstelle und Infektionen der oberen Atemwege, welche bis zum aktuellen Datenschnitt bei je acht Patienten (23,5 %) auftraten (117).

Bis zu den aktuellen Datenschnitten traten bei fünf (17,9 %) Patienten in der Behandlungsgruppe NIS_{Prophy} und bei sechs (17,6 %) Patienten im Arm A_{Emi} UE ≥ Grad 3 auf.

In der Behandlungsgruppe NIS_{Prophy} traten bei fünf (17,9 %) Patienten und im Arm A_{Emi} ebenfalls bei fünf (14,7 %) Patienten UE von Schweregrad 3 als höchstgradiges Ereignis auf. In der Behandlungsgruppe NIS_{Prophy} waren die Grad 3 UE: eine perforierte Appendizitis, ein Kompartmentsyndrom, fünf Hämarthrosen, eine Blutung, zwei Muskelblutungen und eine Pneumonie. Im Arm A_{Emi} traten folgende Grad 3 UE auf: ein Zahnfleischabszess, eine Hämarthrose, eine absichtliche Selbstverletzung, eine Eisenmangelanämie, eine Osteonekrose, ein perirenales Hämatom und eine Hautnekrose (117). Alle Grad 3 UE beider Behandlungsgruppen, außer die Pneumonie in NIS_{Prophy} und der Zahnfleischabszess in Arm A_{Emi}, wurden als SUE eingestuft. Alle UE vom Schweregrad 3 waren reversibel, bis auf das perirenale Hämatom in Arm A_{Emi}, welches zum Zeitpunkt des Datenschnitts als abklingend dokumentiert wurde.

Es wurde bis zu den aktuellen Datenschnitten in der Behandlungsgruppe NIS_{Prophy} bei keinem Patienten und im Arm A_{Emi} bei einem (2,9 %) Patienten ein UE vom Schweregrad 4 beobachtet (siehe Tabelle 4-196). Im Arm A_{Emi} wurde eine thrombotische Mikroangiopathie als Grad 4 eingestuft (siehe hierzu Abschnitt 4.3.1.3.1.6).

Es wurden bei acht (28,6 %) Patienten in NIS_{Prophy} und bei acht (23,5 %) Patienten in Arm A_{Emi} bis zu den jeweiligen Datenschnitten SUE beobachtet (siehe Tabelle 4-196). In der Behandlungsgruppe NIS_{Prophy} wurden alle oben genannten Grad 3 Ereignisse außer der Pneumonie als SUE eingestuft, sowie zwei Grad 1 und zwei Grad 2 Hämarthrosen, eine Arthralgie, eine Bakteriämie, eine Infektion in Zusammenhang mit einem Medizinprodukt, ein Sturz, eine Hämaturie und eine Kopfverletzung. Im Arm A_{Emi} wurden alle oben genannten Grad 3 Ereignisse (außer der Zahnfleischabszess) und das Grad 4 Ereignis als SUE dokumentiert, sowie eine Muskelblutung, eine Hämarthrose von Grad 2, eine Weichteilgewebsblutung, Schmerzen im Brustkorb und eine oberflächliche Thrombophlebitis (117).

Ausgewählte AESI - Historischer Vergleich

Tabelle 4-197: AESI aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (Historischer Vergleich)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		**Arm A_{Emi} vs. NIS_{Prophy}**		
	NIS_{Prophy}	**Arm A_{Emi}**	**RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert**	**OR [95% KI]**	**ARR [95% KI]**
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	0 / 28 (0,0)	1 / 34 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.] 0 [0,00; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
Thromboembolische Ereignisse	0 / 28 (0,0)	1 / 34 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.] 0 [0,00; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]
Thrombotische Mikroangiopathie	0 / 28 (0,0)	1 / 34 (2,9)	n.b. [n.b.; n.b.] 0 [0,00; n.b.] n.b.	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; **Quelle**: (117)

Zur Erfassung der AESI wurde auf bestimmte Gruppierungen aus der MedDRA-Kodierung zurückgegriffen. Eine Übersicht, welche Gruppierungen verwendet wurden, ist in Tabelle 4-45 gegeben. Die im Studienprotokoll definierten AESI waren: potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden, Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination eines Arzneimittels, Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen, Thromboembolische Ereignisse und Thrombotische Mikroangiopathie.

Bis zum Datenschnitt am 27. Juni 2017 trat in der Behandlungsgruppe NIS_{Prophy} bei keinem Patienten ein AESI auf. In Arm A_{Emi} wurde bis zum Datenschnitt am 08. September 2017 bei keinem Patienten ein potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden oder ein Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel dokumentiert (siehe Tabelle 4-197). Die in Arm A_{Emi} bei jeweils einem (2,9 %) Patienten aufgetreten AESI Hypersensitivität oder anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, thromboembolische Ereignisse und thrombotische Mikroangiopathie wurden bereits im Rahmen der Darstellung der Ergebnisse des RCTs in Abschnitt 4.3.1.3.1.6 beschrieben.

Fazit Verträglichkeit weitere Untersuchungen (Historischer Vergleich)

Der Vergleich der Patienten, die in der NIS prophylaktisch behandelt wurden und der Patienten, die im Rahmen der HAVEN 1 Emicizumab-Prophylaxe erhielten, zeigte bei den UE jeglicher Art und Schwere einen statisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten von Emicizumab. Alle weiteren Vergleiche zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (siehe dazu Tabelle 4-196 und Tabelle 4-197).

4.3.2.3.3.6.2 Verträglichkeit – Deskriptive Darstellung Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D (HAVEN 1)

Generelle Verträglichkeit – Deskriptive Darstellung Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D

Tabelle 4-198: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		
	Arm B_{Emi}	**Arm C**	**Arm D**
UE	11 / 18 (61,1)	44 / 49 (89,8)	9 / 11 (81,8)
UE ≥ Grad 3	2 / 18 (11,1)	6 / 49 (12,2)	0 / 11 (0,0)
UE Grad 3	2 / 18 (11,1)	3 / 49 (6,1)	0 / 11 (0,0)
UE Grad 4	0 / 18 (0,0)	3 / 49 (6,1)	0 / 11 (0,0)
SUE	2 / 18 (11,1)	8 / 49 (16,3)	1 / 11 (9,1)
UE die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 18 (0,0)	1 / 49 (2,0)	0 / 11 (0,0)

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; **Quelle**: (118–120)

In HAVEN 1 traten bis zum aktuellen Datenschnitt in Arm B_{Emi} bei 11 (61,1 %) der Patienten, in Arm C bei 44 (89,8 %) der Patienten und in Arm D bei 9 (81,8 %) der Patienten UE jeglicher Art und Schwere auf (siehe Tabelle 4-198). Die häufigsten UE über alle Gruppen hinweg waren virale Infektionen der oberen Atemwege bei 20 (25,6 %) der Patienten, Kopfschmerzen bei 16 (20,5 %) der Patienten und Arthralgien (Gelenkschmerzen) bei 13 (16,7 %) der Patienten (118–120).

UE ≥ Grad 3 wurden in Arm B_{Emi} bei 2 (11,1 %) Patienten, in Arm C bei 6 (12,2 %) Patienten und in Arm D bei keinem Patienten beobachtet. UE vom Grad 3 wurden in Arm B_{Emi} bei 2 (11,1 %) Patienten, in Arm C bei 3 (6,1 %) Patienten und in Arm D bei keinem Patienten dokumentiert. UE vom Grad 4 wurden in Arm B_{Emi} bei keinem Patienten, in Arm C bei 3 (6,1 %) Patienten und in Arm D bei keinem Patienten festgestellt. SUE traten in Arm B_{Emi} bei 2 (11,1 %) Patienten, in Arm C bei 8 (16,3 %) Patienten und in Arm D bei keinem Patienten auf (siehe Tabelle 4-198).

Die Grad 3 UE im Arm B_{Emi} waren eine Hämarthrose und eine Myalgie, die beide als SUE eingestuft wurden (118). Beide Ereignisse waren im Verlauf reversibel.

Im Arm C traten als Grad 3 UE zusätzlich zu den im intraindividuellen Vergleich (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.6) bereits beschriebenen, je einmal folgende Ereignisse auf: Kopfschmerz, bakterielle Meningitis, Hämarthrose, Sinus-cavernosus-Thrombose und Palpitationen. Bis auf die Palpitationen wurden alle UE Grad 3 als SUE eingestuft (119). Alle Grad 3 UE im Arm C waren reversibel. Zusätzlich zu den im intraindividuellen Vergleich bereits beschriebenen UE Grad 4 wurde eine Blutung durch Magenulkus dokumentiert, welche auch als SUE kategorisiert wurde (119). Diese war im Verlauf reversibel.

Das einzige im Arm D aufgetretene SUE war eine Zahnentwicklungsstörung, welche als Schweregrad 2 eingestuft wurde und reversibel war (120).

Im Arm C kam es bei einem (2,0 %) Patienten zu einem Therapieabbruch aufgrund eines UE, während im Arm B_{Emi} und Arm D keine solchen beobachtet wurden (118–120).

AESI - Deskriptive Darstellung Arm B_{Emi}, Arm C und Arm D

Tabelle 4-199: AESI aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 1)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		
	Arm B_{Emi}	**Arm C**	**Arm D**
Thromboembolische Ereignisse	1 / 18 (5,6)	1 / 49 (2,0)	0 / 11 (0,0)
Thrombotische Mikroangiopathie	0 / 18 (0,0)	2 / 49 (4,1)	0 / 11 (0,0)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; **Quelle**: (118–120)			

Zur Erfassung der AESI wurde auf bestimmte Gruppierungen aus der MedDRA-Kodierung zurückgegriffen. Eine Übersicht, welche Gruppierungen verwendet wurden, ist in Tabelle 4-45 gegeben. Die im Studienprotokoll definierten AESI waren: potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden, Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination eines Arzneimittels, Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen, Thromboembolische Ereignisse und Thrombotische Mikroangiopathie.

Bis zum Datenschnitt am 08. September 2017 wurde bei keinem Patienten der HAVEN 1 ein potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden oder ein Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel dokumentiert (118–120).

Thromboembolische Ereignisse

Je ein thromboembolisches Ereignis trat bei einem (5,6 %) Patient in Arm B_{Emi} und bei einem (2,0 %) Patient im Arm C auf (siehe Tabelle 4-199). Bei dem Ereignis im Arm B_{Emi} handelte es sich um okkludierten zentralen Venenkatheter (35). Bei dem Patienten im Arm C wurde eine Sinus-cavernosus-Thrombose diagnostiziert, die nach Behandlung einer spontanen Kniegelenksblutung mit aPCC (FEIBA NF) an zwei aufeinanderfolgenden Tagen (> 200 Einheiten/kg/Tag) auftrat. Das UE wurde als Grad 3 gewertet und erfüllte die Kriterien eines SUE. Aufgrund dieses UE wurde die Therapie mit Emicizumab unterbrochen, nach Resolution der Thrombose jedoch wieder aufgenommen (35).

Thrombotische Mikroangiopathie (TMA)

TMA wurden bei zwei (4,1 %) Patienten im Arm C beobachtet (siehe Tabelle 4-199). Beide UE sind im Abschnitt zum intraindividuellen Vergleich bereits beschrieben worden (siehe Abschnitt 4.3.2.2.3.6).

Fazit Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen (deskriptive Darstellung HAVEN 1)

In der Betrachtung der Arme B_{Emi}, C und D zeigte sich die Verträglichkeit vom Emicizumab vergleichbar mit den bereits dargestellten Analysen. Es wurden keine neuen Verträglichkeitsaspekte identifiziert.

4.3.2.3.3.6.3 Verträglichkeit – Deskriptive Darstellung pädiatrische Studienpopulation (HAVEN 2)

Generelle Verträglichkeit – Deskriptive Darstellung HAVEN 2

In HAVEN 2 traten bei keinem Patient Ereignisse von Grad 4 auf. Ein Behandlungsabbruch aufgrund eines UE wurde ebenfalls nicht berichtet (121). Daher werden diese beiden Verträglichkeitsendpunkte in der folgenden Tabelle (Tabelle 4-200) nicht dargestellt.

Tabelle 4-200: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 2)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)
	HAVEN 2
UE	54 / 63 (85,7)
UE Grad 3	7 / 63 (11,1)
SUE	10 / 63 (15,9)

Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; **Quelle**: (121)

In HAVEN 2 traten bis zum aktuellen Datenschnitt vom 05. Oktober 2017 bei 54 (85,7 %) Patienten UE jeglicher Art auf (siehe Tabelle 4-200). Die häufigsten UE waren Nasopharyngitis bei 14 (22,2 %) Patienten, Reaktionen an der Einstichstelle bei elf (17,5 %) Patienten und Erbrechen bei zehn (15,9 %) Patienten (121). Bei sieben (11,1 %) Patienten wurden UE von Grad 3 dokumentiert. Die Grad 3 UE waren eine Appendizitis, Asthma (zwei Episoden), eine Infektion an der Katheterstelle, eine Device-bezogene Infektion, eine Epididymitis, eine Blutung, Kopfschmerz und eine Blutung in der Mundhöhle (121). Bis auf eine Asthmaepisode wurden alle Grad 3 UE als SUE eingestuft. Alle Grad 3 UE, außer den Asthmaepisoden als Symptomatik einer Komorbidität, waren reversibel.

Für zehn (15,9 %) Patienten wurde ein SUE dokumentiert (siehe Tabelle 4-200). Die in HAVEN 2 aufgetretenen SUE waren die o. g. Grad 3 UE (ausgenommen einer Asthma Episode), sowie eine Infektion aufgrund eines Fremdkörpers, eine Bänderzerrung und zwei Muskelblutungen, welche jeweils als Grad 2 eingestuft wurden (121). Die als SUE eingestuften Grad 2 UE waren allesamt reversibel.

AESI - Deskriptive Darstellung HAVEN 2

Bis zum aktuellen Datenschnitt am 05. Oktober 2017 wurde bei keinem Patienten in HAVEN 2 ein potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden, ein Verdachtsfall einer Infektion durch Kontamination durch ein Arzneimittel, eine Hypersensitivität oder anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktionen, ein thrombembolisches Ereignis oder eine thrombotische Mikroangiopathie dokumentiert (121).

Fazit Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen (deskriptive Darstellung HAVEN 2)

In der Betrachtung der gesamten Sicherheitspopulation der HAVEN 2 ist die Verträglichkeit vom Emicizumab vergleichbar mit den bereits dargestellten Analysen im intraindividuellen Vergleich. Es wurden keine neuen Verträglichkeitsaspekte identifiziert.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Für die weiteren Untersuchungen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 4.3.2.2 und 4.3.2.3) geben. Die Zusammenfassung soll Aussagen zu allen in diesen Abschnitten präsentierten Endpunkten und Subgruppenanalysen enthalten. Dabei sollen, soweit verfügbar, numerische Ergebnisse aus Meta-Analysen einschließlich Konfidenzintervallen dargestellt werden.

Fassen Sie die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen zusammen.

Unter Abschnitt 4.3.2 „weitere Unterlagen“ werden Ergebnisse zum Vergleich einer Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten dargestellt.

4.3.2.4.1 Ergebnisse – Indirekter Vergleich

Tabelle 4-201: Zusammenfassung Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit BPAs	
	Rate Ratio [95 %-KI]	**p-Wert**
ABR		
Pro-FEIBA		
Behandelte Blutungen	0,27 [0,19; 0,39]	-
Gelenkblutungen	0,23 [0,12; 0,43]	-
PROOF		
Behandelte Blutungen	0,30 [0,21; 0,42]	-
Gelenkblutungen	0,27 [0,15; 0,49]	-
	Relatives Risiko [95 %-KI]	**p-Wert**
Gesundheitszustand		
Pro-FEIBA		
Veränderung gegenüber Ausgangswert der EQ-5D-VAS	11,10 [-1,56; 23,76]	-
PROOF		
Veränderung gegenüber Ausgangswert der EQ-5D-VAS	-2,60 [-18,32; 13,12]	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
PROOF		
Veränderung gegenüber Ausgangswert des Haem-A-Qol Gesamtscores	-9,73 [-21,24; 1,79]	-
Generelle Verträglichkeit – Pro-FEIBA		
Patienten mit UE	1,61 [0,82; 3,14]	-
Patienten mit SUE	0,40 [0,06; 2,64]	-
Generelle Verträglichkeit – PROOF		
Patienten mit UE	1,78 [0,95; 3,35]	-
Patienten mit SUE	0,63 [0,16; 2,52]	-

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; BPA: Bypassing-Präparat; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;

4.3.2.4.2 Ergebnisse – Nicht randomisierte vergleichende Studien (Intraindividueller Vergleich)

Tabelle 4-202: Zusammenfassung für Ergebnisse aus Intraindividuellem Vergleich

	Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit BPAs	
	Rate Ratio [95 %-KI]	**p-Wert**
ABR		
Erwachsene/Jugendliche		
Alle Blutungen	0,16 [0,07; 0,34]	< 0,0001
Behandelte Blutungen	0,12 [0,05; 0,32]	< 0,0001
Gelenkblutungen	0,06 [0,02; 0,15]	< 0,0001
Kinder		
Alle Blutungen	0,16 [0,07; 0,36]	< 0,0001
Behandelte Blutungen	0,02 [0,01; 0,06]	< 0,0001
Gelenkblutungen	0,02 [0,01; 0,08]	< 0,0001
	Relatives Risiko [95 %-KI]	**p-Wert**
Gesundheitszustand		
Erwachsene		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	1,60 [0,57; 4,47]	0,3701
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Erwachsene		
Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte Gesamtscore	2,33 [0,70; 7,82]	0,1698
Jugendliche		
Anteil mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 5 Punkte Gesamt-score	2,50 [0,86; 7,31]	0,0943
Kinder		
Anteil mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 4 Punkte Gesamt-score	1,00 [0,57; 1,74]	1,0000
Generelle Verträglichkeit – Erwachsene/Jugendliche		
Patienten mit UE	1,42 [1,04; 1,93]	0,0261
Patienten mit UE Grad ≥ 3	1,33 [0,38; 4,73]	0,6558
Patienten mit SUE	0,67 [0,25; 1,78]	0,4174
Generelle Verträglichkeit – Kinder		
Patienten mit UE	1,63 [1,06; 2,50]	0,0268
Patienten mit UE Grad ≥ 3	0,67 [0,17; 2,67]	0,5664
Patienten mit SUE	1,33 [0,38; 4,73]	0,6558
AESI – Erwachsene/Jugendliche		
Thrombotische Mikroangiopathie	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; BPA: Bypassing-Präparat; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;

4.3.2.4.3 Ergebnisse – Weitere Untersuchungen (Historischer Vergleich)

Tabelle 4-203: Zusammenfassung für Ergebnisse aus historischem Vergleich mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit BPAs	
	Rate Ratio [95 %-KI]	**p-Wert**
ABR		
Alle Blutungen	0,18 [0,10; 0,34]	< 0,0001
Behandelte Blutungen	0,17 [0,08; 0,37]	< 0,0001
Gelenkblutungen	0,17 [0,04; 0,70]	0,0141
	Relatives Risiko [95 %-KI]	**p-Wert**
Gesundheitszustand		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	1,94 [0,94; 4,02]	0,0732
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte Gesamtscore	3,06 [1,02; 9,21]	0,0460
Generelle Verträglichkeit		
Patienten mit UE	1,39 [1,06; 1,81]	0,0169
Patienten mit UE Grad ≥ 3	0,99 [0,34; 2,90]	0,9828
Patienten mit SUE	0,82 [0,35; 1,91]	0,6516
AESI		
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Thromboembolische Ereignisse	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Thrombotische Mikroangiopathie	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; AESI: Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; BPA: Bypassing-Präparat; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire-5 Dimensions-Visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; n.b.: nicht berechenbar; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse;

Von einer Übersichtsdarstellung der deskriptiv dargestellten Studienarme wird abgesehen.

Zusammenfassung der Endpunkte

Emicizumab hat im Vergleich zur Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten eine signifikante Reduktion jeglicher spontaner oder traumatischer Blutungsraten.

Die Prophylaxe mit Emicizumab zeigt für nahezu die Hälfte der behandelten Patienten eine bedeutsame Verbesserung des Gesundheitszustandes; unter Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten zeigt sich dies für maximal ein Drittel der Patienten. Signifikanzniveau wird aufgrund niedriger Patientenzahlen nicht erreicht.

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigt für mehr Patienten in den einzelnen Dimensionen einen Vorteil. Der Gesamtscore erreicht jedoch aufgrund niedriger Patientenzahlen kein Signifikanzniveau.

Die Verträglichkeit zeigt für Emicizumab ein geringes Auftreten von UE ≥ Grad 3 und keine UE Grad 5 und bestätigt die Ergebnisse der RCT.

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.

Im deutschen Versorgungsalltag der Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern erhält etwa die Hälfte eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten; die andere Hälfte der Patienten erhält aus individuellen Gründen eine Bedarfsbehandlung (37). Für diese Patienten sind deshalb sowohl die Bedarfsbehandlung als auch die Prophylaxe gleichermaßen klinisch relevant (siehe Modul 3, Abschnitt 3.1.). Die RCT bildet den versorgungsrelevanten Vergleich zwischen Emicizumab und der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ab. Der Vergleich mit einer Emicizumab-Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) ist im intraindividuellen Vergleich dargestellt. Nur durch die Darstellung beider Regime wird die Nutzenbewertung von Emicizumab dem therapeutischen Alltag gerecht.

Für die Nutzenbewertung sind Vergleiche gegenüber zwei verschiedenen Therapieregimen relevant:

(A) Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten

(B) Emicizumab-Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Nachfolgend wird die Aussagekraft für beide Behandlungsoptionen unter Berücksichtigung von Studienqualität und Validität der herangezogenen Endpunkte dargestellt.

Ad A) Vergleich gegenüber einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten

Vergleichstherapie	**(A) Prophylaxe**		**(B) Bedarfsbehandlung**
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	Intraindividueller Vergleich	Intraindividueller Vergleich	RCT
		Adjustierter indirekter Vergleich	
		Historischer Vergleich	

Ergebnissicherheit der intraindividuellen Vergleiche

Im Rahmen einer Nutzenbewertung wird die Studie mit der höchsten, verfügbaren Evidenzstufe zur Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise herangezogen.

Für den Vergleich zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten liegt keine direkt vergleichende Studie vor. Anstelle dessen wurden intraindividuelle Vergleiche für Erwachsene/Jugendliche und Kinder durchgeführt. Diese Vergleiche waren a priori geplant und wurden gemäß den Kriterien der ICH E6 Guidelines for

Good Clinical Practice durchgeführt (61). Somit können die Vergleiche gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA in den Evidenzgrad IIb: „prospektiv vergleichende Kohortenstudien“ eingeordnet werden (1).

Die Vergleiche für Kinder (NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}) und die Vergleiche der Jugendlichen/Erwachsenen ($NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}) wurden primär unabhängig voneinander betrachtet. Die Vergleiche und die jeweiligen Endpunkte unterscheiden sich nicht grundsätzlich. Daher wird von einer getrennten Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise abgesehen.

Im Folgenden werden die Anforderungen aus der „CPMP : Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study” überprüft (122). Diese CPMP – Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevant angesehen. Auf ihre Kriterien soll im Folgenden eingegangen werden, auch wenn für den Vergleich gegenüber der Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten keine direkt vergleichende Studie vorliegt. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben.“)

Aufgrund grundlegender Aspekte des Studiendesigns (keine Randomisierung, keine Verblindung) kann eine Verzerrung bei nicht randomisierten Vergleichen prinzipiell nicht ausgeschlossen werden. Bei den berücksichtigten Vergleichen handelt es sich um intraindividuelle Vergleiche. Patienten fungierten als ihre eigenen Kontrollen und somit ist das Potenzial einer systematischen Verzerrung durch die fehlenden Randomisierungen in den intraindividuellen Vergleichen nicht erhöht. Die Wirkdauer der Arzneimittel im Vergleichsarm beträgt vier bis sieben Stunden (75), ein Carry-Over-Effekt ist daher unwahrscheinlich. Die Patienten wurden für die intraindividuellen Vergleiche von Mai 2015 bis Dezember 2015 ($NIS_{Arm\ C}$ vs. Arm C_{NIS}) und von März 2016 bis Juli 2016 (NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy}) in verschiedenen Regionen der Erde rekrutiert, saisonale Effekte können daher ausgeschlossen werden. Das Verzerrungspotenzial wird damit weder durch Carry-Over-Effekte noch durch saisonale Effekte erhöht.

Die Vergleiche beinhalten zudem in den Dimensionen „Morbidität“ und „Verträglichkeit“ patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen.

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein.“)

Für die Bestimmung der externen Validität existiert kein ähnlich gut ausgearbeitetes Instrumentarium wie für die Bestimmung der internen Validität (123). Insgesamt ist zu prüfen, ob die Studienpopulation in Bezug auf wesentliche Subgruppen auf die zu behandelnde Population übertragbar ist. Die Studienpopulation der HAVEN 1 und der HAVEN 2 ist sowohl in den allgemeinen Patientencharakteristika, als auch hinsichtlich krankheitsspezifischer Kriterien auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragbar.

Statistische Signifikanz („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau notwendig.“)

Emicizumab hat im Vergleich zur Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) in allen erhobenen Blutungsarten sowohl für Kinder als auch Jugendliche/Erwachsene eine statistisch signifikante Reduktion der Blutungsraten.

Datenqualität

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt (61).

Interne Konsistenz („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Sub-gruppen; B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse.“)

Alle Sensitivitätsanalysen und ergänzende Analysen unterstützen die dargestellten Ergebnisse der intraindividuellen Vergleiche. In keiner der Subgruppen zeigt sich eine konsistente Modifikation des Behandlungseffekts. Daher ist die interne Konsistenz gegeben.

Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße.“)

Alle an der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2 beteiligten Zentren hatten weniger als 10 Patienten pro Studienarm. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss regionaler Einheiten auf die Effekte.

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

HAVEN 1 und HAVEN 2 bilden intraindividuelle Vergleiche mit einer Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard der Prophylaxe ab. Die Hälfte aller Patienten mit FVIII-Hemmkörpern werden prophylaktisch behandelt (37). Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit Bypassing-Präparaten ist hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels maximal fordernd. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die intraindividuellen Vergleiche erfüllen in vielen Teilen die in der CHMP-Guidance genannten Kriterien (122). Aufgrund des Designs und der geringen Anzahl an Patienten in den beiden Vergleichen wird die Ergebnissicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“ eingestuft. Die Ergebnissicherheit wird durch die konsistenten, gleichgerichteten Effekte über alle Vergleiche getragen.

Ad B) Vergleich gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Vergleichstherapie	(A) Prophylaxe		(B) Bedarfsbehandlung
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	Intraindividueller Vergleich	Intraindividueller Vergleich	RCT
		Adjustierter indirekter Vergleich	
		Historischer Vergleich	

Ergebnissicherheit einer randomisiert kontrollierten Studie

Im Rahmen einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Mindestanforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikanten Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. In diesem Fall soll die Studie gemäß dem IQWiG Methodenpapier Version 5.0 der dort gestellten Anforderung von mindestens 1.000 Patienten genügen (7). Diese Anforderung erfüllt die HAVEN 1 nicht. Bei der HAVEN 1 handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerfO des G-BA um den Evidenzgrad Ib: „Randomisierte Klinische Studien“ (1).

Auch für die randomisierte kontrollierte Studie werden die Anforderungen aus der „CPMP: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study” überprüft (122).

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben.“)

Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene ist niedrig, da es sich bei der HAVEN 1 um eine adäquat geplante, durchgeführte und ausgewertete RCT handelt (Anhang 4-F). Darüber hinaus beinhaltet die Studie in den Dimensionen „Morbidität“ und „Verträglichkeit“ patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen.

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein.“)

Die Studienpopulation der HAVEN 1 ist sowohl nach allgemeinen Patientencharakteristika als auch krankheitsspezifischen Kriterien auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragbar.

Statistische Signifikanz („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau notwendig.“)

Emicizumab führt im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten in allen erhobenen Blutungsarten zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Blutungsraten.

Datenqualität

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice sichergestellt (61).

Interne Konsistenz („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Sub-gruppen; B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse.“)

Subgruppenanalysen wurden für Alter, ethnische Zugehörigkeit, geographische Region, Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt und Anzahl Zielgelenke durchgeführt. In keiner Subgruppe zeigt sich konsistent eine Modifikation des Behandlungseffekts. Da sich in den verschiedenen ergänzenden Analysen sowie vordefinierten Subgruppen ähnliche Effekte zeigen, ist die interne Konsistenz gegeben.

Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße.“)

Alle an HAVEN 1 teilnehmenden Zentren hatten weniger als 10 Patienten pro Studienarm. In der Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Bei den Interaktionstests ergab sich kein qualitativ oder quantitativ erheblicher Einfluss auf die Effekte.

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel“)

Die HAVEN 1 ist eine aktiv kontrollierte Studie mit einer Überlegenheitshypothese von Emicizumab im Vergleich mit einer Bedarfsbehandlung. Im Kontrollarm ein großer Teil des Versorgungsalltages abgebildet. Damit ist die medizinische Grundlage der Hypothese plausibel (37). Die Umsetzung in einer Überlegenheitsstudie gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ist, besonders für Patienten, die aus individuellen Gründen keine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten haben, hinsichtlich der Wirksamkeit des neuen Arzneimittels für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern relevant. Damit ist auch die statistische Umsetzung der medizinischen Hypothese korrekt und plausibel.

Fazit

Die HAVEN 1 erfüllt in großen Teilen die in der CHMP-Guidance genannten Kriterien für Einreichungen mit einer pivotalen Studie. Sie ist damit hinreichend für die Kategorie „Hinweis“ bei der Ergebnissicherheit. Aufgrund der geringen Patientenzahl entscheidet sich Roche für die Kategorie „Anhaltspunkt“.

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.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Herleitung des Zusatznutzens

Der therapeutische Bedarf ist, wie in Modul 3 erläutert, im vorliegenden Anwendungsgebiet hoch. Die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab für Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern basiert auf den Ergebnissen der pivotalen Studie HAVEN 1 sowie den zusätzlichen Zulassungsstudien HAVEN 2 und der prospektiven NIS.

Der therapeutische Standard differenziert sich in zwei, für den Patienten relevante, Therapieregime: (A) eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten sowie (B) eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (bei Patienten, die aus individuellen Gründen keine Prophylaxe durchführen). Für beide Kollektive werden Daten dargestellt.

Vergleichstherapie	**(A) Prophylaxe**		**(B) Bedarfsbehandlung**
Altersgruppen	**Kinder**	**Erwachsene/Jugendliche**	**Erwachsene/Jugendliche**
Verfügbare Evidenz	Intraindividueller Vergleich	Intraindividueller Vergleich	RCT
		Adjustierter indirekter Vergleich	
		Historischer Vergleich	

Ad (A): Der Vergleich gegenüber der Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erfolgte mit einem intraindividuellen Vergleich zwischen der NIS und der HAVEN 1 bzw. HAVEN 2. Zusätzlich wird für alle Endpunkte ein historischer Vergleich dargestellt. Für die Endpunkte ABR behandelter Blutungen, Gelenkblutungen, UE und SUE werden zusätzlich adjustierte indirekte Vergleiche bei der Bewertung berücksichtigt. Für die adjustierten indirekten Vergleiche wurden zwei relevante Publikationen identifiziert und deren Ergebnisse separat dargestellt (10, 9). Die Daten lagen nicht auf individueller Patientenebene vor. Daher wurden die Endpunkte mit den vorhandenen Angaben der Publikationen approximiert. Das Verzerrungspotenzial der adjustierten indirekten Vergleiche ist aufgrund der mangelnden Datenverfügbarkeit entsprechend hoch. Die zusammenfassende Bewertung beruht hauptsächlich auf den intraindividuellen Vergleichen. Alle weiteren Analysen gehen als ergänzende Analysen in die Bewertung ein.

Ad (B): Der Vergleich gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erfolgte mit der randomisierten kontrollierten Studie HAVEN 1.

Im vorliegenden Nutzendossier werden somit Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens gegenüber allen im Versorgungsalltag verwendeten therapeutischen Standards dargelegt und bewertet.

Die Ergebnisse in den Domänen Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit werden für den Vergleich zwischen der Emicizumab-Prophylaxe mit einer Prophylaxe sowie mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten nachfolgend nebeneinander dargestellt.

Tabelle 4-204: Ergebnisse ABR

	Emicizumab vs. Prophylaxe					Emicizumab vs. Bedarfsb.
	Intraindivid. Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)	Intraindivid. Vergleich (Kinder)	Adjustierter indirekter Vergleich		Historischer Vergleich	RCT (HAVEN 1)
	N = 18 vs. N = 18	N = 13 vs. N = 13	Pro-FEIBA N = 17 vs. N = 17	PROOF N = 17 vs. N = 19	N = 35 vs. N = 28	N = 35 vs. N = 18
Alle Blutungsepisoden						
RR [95 % KI]	0,16 [0,07; 0,34]	0,16 [0,07; 0,36]	-	-	0,18 [0,10; 0,34]	0,20 [0,10; 0,38]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	-	-	< 0,0001	< 0,0001
Behandelte Blutungsepisoden						
RR [95 % KI]	0,12 [0,05; 0,32]	0,02 [0,01; 0,06]	0,27 [0,19; 0,39]	0,30 [0,21; 0,42]	0,17 [0,08; 0,37]	0,12 [0,06; 0,27]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	-	-	< 0,0001	< 0,0001
Gelenkblutungsepisoden						
RR [95 % KI]	0,06 [0,02; 0,15]	0,02 [0,01; 0,08]	0,23 [0,12; 0,43]	0,27 [0,15; 0,49]	0,17 [0,04; 0,70]	0,11 [0,02; 0,52]
p-Wert	< 0,0001	< 0,0001	-	-	0,0141	0,0052

Tabelle 4-205: Ergebnisse Gesundheitszustand

	Emicizumab vs. Prophylaxe					Emicizumab vs. Bedarfsb.
	Intraindivid. Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)	Intraindivid. Vergleich (Kinder)	Adjustierter indirekter Vergleich		Historischer Vergleich	RCT (HAVEN 1)
	N = 18 vs. N = 18	N = 13 vs. N = 13	Pro-FEIBA N = 17 vs. N = 17	PROOF N = 17 vs. N = 19	N = 35 vs. N = 28	N = 35 vs. N = 18
Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte						
RR [95 % KI]	1,60 [0,57; 4,47]	-	-	-	1,94 [0,94; 4,02]	1,65 [0,72; 3,77]
p-Wert	0,3701	-	-	-	0,0732	0,2382
ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline						
MWD [95 % KI]	16,60 [0,88; 32,31]	-	11,10 [-1,56; 23,76]	-2,60 [-18,32; 13,12]	-	9,72 [1,82; 17,62]
p-Wert	0,0394	-	-	-	-	0,0171

Tabelle 4-206: Ergebnisse Gesundheitsbezogene Lebensqualität

	Emicizumab vs. Prophylaxe					Emicizumab vs. Bedarfsb.
	Intraindivid. Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)	Intraindivid. Vergleich (Kinder)	Adjustierter indirekter Vergleich		Historischer Vergleich	RCT (HAVEN 1)
	N = 11 vs. N = 11	N = 7 vs. N = 7	Pro-FEIBA N = 17 vs. N = 17	PROOF N = 17 vs. N = 19	N = 31 vs. N = 19 (Erw.) N = 4 vs. N = 9 (Kinder)	N = 31 vs. N = 16
Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 7 Punkte						
RR [95 % KI]	2,33 [0,70; 7,82]	-	-	-	3,06 [1,02; 9,21]	10,32 [1,52; 70,10]
p-Wert	0,1698	-	-	-	0,0460	0,0169
ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores ab Baseline bis Woche 25						
MWD [95 % KI]	-28,09 [-50,96; -5,22]	-	-	-	-	-14,01 [-22,45; -5,56]
p-Wert	0,0202	-	-	-	-	0,0019
Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 5 Punkte						
RR [95 % KI]	2,50 [0,86; 7,31]	1,00 [0,57; 1,74]	-	-	0,75 [0,11; 5,18]	-
p-Wert	0,0943	1,0000	-	-	0,7705	-
ANCOVA-Analyse zur Veränderung des Haemo-QoL-SF Gesamtscores ab Baseline bis Woche 25						
MWD [95 % KI]	0,10 [-12,08; 12,29]	-	-	-9,73 [-28,68; 9,22]	-	-
p-Wert	0,9833	-	-	-	-	-

Tabelle 4-207: Ergebnisse Verträglichkeit

	Emicizumab vs. Prophylaxe					Emicizumab vs. Bedarfsb.
	Intraindivid. Vergleich (Erwachsene/Jugendliche)	Intraindivid. Vergleich (Kinder)	Adjustierter indirekter Vergleich		Historischer Vergleich	RCT (HAVEN 1)
	N = 18 vs. N = 18	N = 13 vs. N = 13	Pro-FEIBA N = 17 vs. N = 17	PROOF N = 17 vs. N = 19	N = 35 vs. N = 28	N = 35 vs. N = 18
Unerwünschte Ereignisse						
RR [95 % KI]	1,42 [1,04; 1,93]	1,63 [1,06; 2,50]	1,61 [0,82; 3,14]	1,78 [0,95; 3,35]	1,39 [1,06; 1,81]	1,71 [1,05; 2,76]
p-Wert	0,0261	0,0268	-	-	0,0169	0,0301
Unerwünschte Ereignisse ≥ Grad 3						
RR [95 % KI]	1,33 [0,38; 4,73]	0,67 [0,17; 2,67]	-	-	0,99 [0,34; 2,90]	0,40 [0,10; 1,58]
p-Wert	0,6558	0,5664	-	-	0,9828	0,1907
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse						
RR [95 % KI]	0,67 [0,25; 1,78]	1,33 [0,38; 4,73]	0,40 [0,06; 2,64]	0,63 [0,16; 2,52]	0,82 [0,35; 1,91]	0,53 [0,15; 1,87]
p-Wert	0,4174	0,6558	-	-	0,6516	0,3235

Tabelle 4-208: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten

Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI]**	**Effektschätzer [95 % KI]**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
	Erwachsene/Jugendliche	**Kinder**	
Morbidität – ABR			
Alle Blutungsepisoden	RR: 0,16 [0,07; 0,34] p-Wert < 0,0001	RR: 0,16 [0,07; 0,36] p-Wert < 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Behandelte Blutungsepisoden	RR: 0,12 [0,05; 0,32] p-Wert < 0,0001	RR: 0,02 [0,01; 0,06] p-Wert < 0,0001	
Gelenkblutungsepisoden	RR: 0,06 [0,02; 0,15] p-Wert < 0,0001	RR: 0,02 [0,01; 0,08] p-Wert < 0,0001	
Morbidität – Gesundheitszustand			
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	RR: 1,60 [0,57; 4,47] p-Wert: 0,3701	-	Zusatznutzen
ANCOVA zur Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline zu W25	Mittelwertdifferenz: 16,60 [0,88; 32,31] p-Wert: 0,0394	-	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil mit Verbesserung um 7 Punkte	RR: 2,33 [0,70; 7,82] p-Wert: 0,1698	-	Zusatznutzen
ANCOVA zur Veränderung des Haem-A-QoL Gesamtscores von Baseline zu Woche 25	Mittelwertdifferenz: -28,09 [-50,96; -5,22] p-Wert: 0,0202	-	
Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil mit Verbesserung um 5 Punkte	RR: 2,50 [0,86; 7,31] p-Wert: 0,0943	-	Kein Zusatznutzen
Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil mit Verbesserung um 4 Punkte	-	RR: 1,00 [0,57; 1,74] p-Wert: 1,0000	
Verträglichkeit			
UE	RR: 1,42 [1,04; 1,93] p-Wert = 0,0261	RR: 1,63 [1,06; 2,50] p-Wert = 0,0268	Kein Zusatznutzen
UE ≥ Grad 3	RR: 1,33 [0,38; 4,73] p-Wert = 0,6558	RR: 0,67 [0,17; 2,67] p-Wert = 0,5664	
SUE	RR: 0,67 [0,25; 1,78] p-Wert = 0,4174	RR: 1,33 [0,38; 4,73] p-Wert = 0,6558	
Zusatznutzen			**Erheblich**

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; RR: Rate Ratio (ABR); RR: Relatives Risiko (Gesundheitszustand, Lebensqualität, Verträglichkeit); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; **Quelle**: (80, 82, 85–89)

Mortalität

Die Mortalität wurde in keiner der dargestellten Studien als primärer oder sekundärer Endpunkt definiert. Eine Überlebenszeitanalyse wurde nicht durchgeführt. Das Auftreten von Todesfällen wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt.

Morbidität

Annualisierte Blutungsrate

Erwachsene/Jugendliche ($NIS_{Arm\ C}$ – Arm C_{NIS})

Emicizumab hat im Vergleich mit einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten für die Endpunkte ABR alle Blutungen, behandelte Blutungen und Gelenkblutungen eine für den Patienten bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung (siehe Tabelle 4-204). Die ABR wurde um 84 %, 88 % bzw. 94 % reduziert.

Kinder (NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy})

Emicizumab hat im Vergleich mit einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten für die Endpunkte ABR alle Blutungen, behandelte Blutungen und Gelenkblutungen eine für den Patienten bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung (Tabelle 4-204). Die ABR wurde um 84 %, 98 % bzw. 98 % reduziert.

Emicizumab hat in allen Vergleichen, allen ergänzenden Analysen und für alle Endpunkte spontaner oder traumatischer Blutungsraten eine für den Patienten bedeutsame Reduktion der Blutungsraten. Emicizumab hat im Vergleich mit einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten einen ***erheblichen Zusatznutzen***.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten VAS des Fragebogens EQ-5D erfasst. Dabei wurde der Anteil der Patienten, die mindestens eine Verbesserung um 10 Punkte erfuhren, in der Hauptanalyse berechnet (124).

Erwachsene/Jugendliche ($NIS_{Arm\ C}$ – Arm C_{NIS})

Es zeigte sich eine numerische, aber nicht statistisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustands gemessen an dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 10 Punkte (RR: 1,60 95 %-KI [0,57; 4,47]; p = 0,3701). Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline bis Woche 25 zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Emicizumab (Tabelle 4-205).

Kinder (NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy})

Für den intraindividuellen Vergleich der Kinder konnten keine Analysen zu dem Endpunkt Gesundheitszustand erfolgen, da die EQ-5D-VAS in der HAVEN 2 nicht erhoben wurde.

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten für den Endpunkt Gesundheitszustand einen ***Zusatznutzen***.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ziel der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A ist durch die Reduktion der Blutungsgefahr die Verbesserung der Lebensqualität, um ein nahezu normales soziales Leben zu ermöglichen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen Fragebögen Haem-A-QoL für Erwachsene sowie Haemo-QoL-SF für Kinder und Jugendliche erfasst. Der Anteil der Patienten, die mindestens eine Verbesserung um 7 Punkte (Haem-A-QoL), 5 Punkte (Haemo-QoL-SF, Jugendliche) oder 4 Punkte (Haemo-QoL-SF, Kinder) erfuhren, wurde in der Hauptanalyse berechnet (21, 22).

Erwachsene/Jugendliche ($NIS_{Arm\ C}$ – Arm C_{NIS})

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Emicizumab hat eine numerische, statistisch nicht signifikante stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (Anteil Patienten mit einer Verbesserung um mindestens sieben Punkte (RR: 2,33 95 %-KI [0,70; 7,82]; p = 0,1698)). In den ANCOVA-Analysen zeigt sich ein signifikanter Vorteil von Emicizumab in der Mittelwertdifferenz (LS Means: -27,42 95 %-KI [-51,12; -3,72]; p = 0,0272) (Tabelle 4-206).

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

Emicizumab hat eine numerische, nicht statistisch signifikant stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen an dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens sieben Punkte (RR: 2,83 95 %-KI [0,91; 8,77]; p = 0,0727) (Tabelle 4-206).

Kinder (NIS_{Prophy} HAVEN 2 vs. HAVEN 2 NIS_{Prophy})

Haemo-QoL-SF (Kinder)

Emicizumab hat eine numerische, nicht statistisch signifikant stärkere Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen an dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens sieben Punkte (RR: 2,83 95 %-KI [0,91; 8,77]; p = 0,0727) (Tabelle 4-206).

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ***einen Zusatznutzen***.

Verträglichkeit

Emicizumab ist insgesamt ein gut verträglicher Wirkstoff zur Behandlung von Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern. Bei einem Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe wurde ein Therapieabbruch aufgrund von UE dokumentiert. Das häufigere Auftreten von UE unter Emicizumab-Prophylaxe spiegelt sich nur in einer erhöhten Inzidenz von UE der Schweregrade 1 und 2 wider. Es wurden keine Unterschiede in der Inzidenz von UE ≥ Grad 3 und SUE festgestellt. Die zwei Fälle einer TMA im Rahmen der Emicizumab-Prophylaxe sind unter klar definierten Umständen aufgetreten. TMA waren nur in Kombination einer Emicizumab-Prophylaxe mit einer wiederholten Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) in einer Dosis > 100

Einheiten/kg/Tag über mehr als 24 Stunden aufgrund von Durchbruchsblutungen aufgetreten. Nach dieser Beobachtung wurde das Protokoll dahingehend geändert, dass alternative Blutungsbehandlungen vorzuziehen sind, und bei fehlender Alternative die niedrigste mögliche Dosis aPCC (FEIBA NF) einzusetzten ist. Seit der Protokolländerung am 30. November 2016 sind keine weiteren TMA dokumentiert worden. Das Risiko einer TMA sowie der Zusammenhang zur Gabe von Bypassing-Präparaten ist in der Fachinformation adressiert (2). Der Todesfall trat unter Emicizumab-Prophylaxe in Folge einer protrahierten Blutung auf, die trotz Anwendung blutstillender Medikamente und Eingriffen nicht beherrscht werden konnte.

Emicizumab hat im Vergleich mit einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten für die Verträglichkeit ***keinen Zusatznutzen***.

Tabelle 4-209: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

Endpunkt	**Effektschätzer [95 % KI]**	**p-Wert**	**Ausmaß des Zusatznutzens**
Morbidität – ABR*			
Alle Blutungsepisoden	RR: 0,20 [0,10; 0,38]	< 0,0001	Erheblicher Zusatznutzen
Behandelte Blutungsepisoden	RR: 0,12 [0,06; 0,27]	< 0,0001	
Gelenkblutungsepisoden	RR: 0,11 [0,02; 0,52]	0,0052	
Morbidität – Gesundheitszustand			
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	RR: 1,65 [0,72; 3,77]	0,2382	Zusatznutzen
ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS ab Baseline	Mittelwertdifferenz: 9,72 [1,82; 17,62]	0,0171	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität			
Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte	RR: 10,32 [1,52; 70,10]	0,0169	Erheblicher Zusatznutzen
Verträglichkeit			
UE	RR: 1,71 [1,05 ; 2,76]	0,0301	Kein Zusatznutzen
UE ≥ Grad 3	RR: 0,40 [0,10 ; 1,58]	0,1907	
SUE	RR: 0,53 [0,15 ; 1,87]	0,3235	
Zusatznutzen			**Erheblich**

Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; RR: Rate Ratio (ABR); RR: Relatives Risiko (Gesundheitszustand, Lebensqualität, Verträglichkeit); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; **Quelle**: (41, 43, 45, 50)
*Blutungsraten unterscheiden sich geringfügig vom Studienreport, da im Dossier nur unstratifizierte Analysen dargestellt werden

Mortalität

Mortalität ist im Anwendungsgebiet kein präspezifizierter Endpunkt, daher nicht zutreffend.

Morbidität

Annualisierte Blutungsrate

Emicizumab hat gegenüber einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für den Endpunkt ABR alle Blutungen, behandelte Blutungen und Gelenkblutungen einen für den Patienten bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung. Die Ergebnisse liegen nahe an dramatischen Effekten. Die ABR wurde um 80 %, 88 % bzw. 89 % reduziert (siehe Tabelle 4-204). Emicizumab hat in allen Vergleichen, allen ergänzenden Analysen und für alle Endpunkte spontaner oder traumatischer Blutungsraten einen klinisch bedeutsamen und patientenrelevanten Vorteil mit ***erheblichem Zusatznutzen.***

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten EQ-5D-VAS erfasst. Es zeigte sich ein numerischer, nicht statistisch signifikanter Vorteil von Emicizumab gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (RR: 1,65 95 %-KI [0,72; 3,77]; p = 0,2382) (Tabelle 4-205). Die als Sensitivitätsanalyse durchgeführte ANCOVA-Analyse zur Veränderung der EQ-5D-VAS von Baseline bis Woche 25 zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zu Gunsten von Emicizumab (Tabelle 4-205). Emicizumab hat im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für den Endpunkt Gesundheitszustand einen ***Zusatznutzen***.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Ziel der Behandlung von Patienten mit Hämophilie A ist durch die Reduktion der Blutungsgefahr die Verbesserung der Lebensqualität, um ein nahezu normales soziales Leben zu ermöglichen. Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezi-fischen Fragebögen Haem-A-QoL für Erwachsene sowie Haemo-QoL-SF für Kinder und Jugendliche erfasst. Der Anteil der Patienten, die mindestens eine Verbesserung um 7 Punkte (Haem-A-QoL), 5 Punkte (Haemo-QoL-SF, Jugendliche) (Tabelle 4-206).

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Es zeigt sich eine statistisch signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogene Lebensqualität gemessen an dem Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um mindestens 7 Punkte (RR: 10,32 95 %-KI [1,52; 70,10]; p = 0,0169) (Tabelle 4-206).

Haemo-QoL-SF (Kinder/Jugendliche)

Die gesundheitsbezogenen Lebensqualität wird in Abschnitt 4.3.2.2.3.5 deskriptiv dargestellt. Eine Auswertung erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl nicht.

Emicizumab hat gegenüber der Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität ***einen erheblichen Zusatznutzen***.

Verträglichkeit

Emicizumab ist insgesamt ein gut verträglicher Wirkstoff zur Behandlung von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern. Das häufigere Auftreten von UE unter Emicizumab spiegelt sich in einer erhöhten Inzidenz von UE der Grade 1 und 2 wider, von denen die häufigsten vorübergehende Reaktionen an der Einstichstelle war. Es wurden keine Unterschiede mit einer Inzidenz von UE ≥ Grad 3 oder SUE festgestellt. Alle UE Grad 3, Grad 4 und SUE waren im Verlauf reversibel, bis auf eine oberflächliche Thrombophlebitis, welche sich zum Zeitpunkt des Datenschnittes in Abheilung befand. Blutungen, die als SUE eingestuft wurden, traten häufiger bei Patienten unter Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten auf als unter Emicizumab-Prophylaxe. Während in beiden Armen jeweils ein thromboembolisches Ereignis dokumentiert wurde, trat der einzige Fall einer TMA unter Emicizumab auf. Diesem war, wie auch bei den anderen beiden TMA, eine wiederholte Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) über mehr als 24 Stunden mit einer Dosis > 100 Einheiten/kg/Tag aufgrund einer Durchbruchsblutung vorausgegangen. Die TMA war unter Therapie im Verlauf reversibel. Seit der Protokolländerung vom 30. November 2016 (s. o.) sind keine weiteren TMA dokumentiert worden. Das Risiko einer TMA sowie der Zusammenhang zur Gabe von Bypassing-Präparaten ist in der Fachinformation adressiert (2).

Emicizumab zeigt im Vergleich mit einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei der Verträglichkeit ***keinen Zusatznutzen***.

Zusammenfassung

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten

- einen erheblichen Zusatznutzen für die Reduktion jeglicher spontaner oder traumatischer Blutungsereignisse.
- für den Endpunkt Gesundheitszustand einen Zusatznutzen.
- einen Zusatznutzen für die Verbesserung der Lebensqualität für Erwachsene.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten

- einen erheblichen Zusatznutzen für die Reduktion jeglicher spontaner oder traumatischer Blutungsereignisse.
- für den Endpunkt Gesundheitszustand einen Zusatznutzen.
- einen erheblichen Zusatznutzen für die Verbesserung der Lebensqualität.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen ist über einen prospektiven, intraindividuellen Vergleich für die Prophylaxe und einen randomisiert, kontrollierten Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten demonstriert worden. Die Ergebnissicherheit wird mit einem Anhaltspunkt eingeschätzt. Emicizumab hat einen **Anhaltspunkt für einen erheblichen 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 4-210: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern	Erheblich

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.

Die verfügbare Evidenz zur Ableitung eines Zusatznutzens von Emicizumab im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung mit Bypassing-Präparaten basiert auf intraindividuellen Vergleichen. Eine randomisierte kontrollierte Studie liegt für diesen Vergleich nicht vor. Daher wurden zur Bestätigung der Ergebnisse der intraindividuellen Vergleiche adjustierte indirekte Vergleiche durchgeführt. Die im vorliegenden Dossier nachgewiesene Überlegenheit von Emicizumab im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung mit Bypassing-Präparaten wird durch alle dargestellten Analysen bestätigt. Um eine valide Aussage zum medizinischen Zusatznutzen zu treffen, werden alle verfügbaren Evidenzen berücksichtigt.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Aus der pivotalen randomisierten kontrollierten Studie zu Emicizumab (HAVEN 1; BH29884) liegt keine direkte Evidenz zum Vergleich von Emicizumab gegenüber einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten bzw. FVIII-Produkten in höherer Dosis vor. Das Studiendesign der HAVEN 1 sah jedoch einen intraindividuellen Vergleich zwischen den Patienten vor, die im Rahmen der Studie prophylaktisch mit Emicizumab behandelt und in der vorgeschalteten NIS (BH29768) unter einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten beobachtet wurden. Da dieser Vergleich im Studienprotokoll präspezifiziert war, werden die entsprechenden Daten unter Abschnitt 4.3.2.2 dargestellt. Neben den intraindividuellen Auswertungen für erwachsene/jugendliche Patienten aus der HAVEN 1 wurde ein entsprechender Vergleich auch für die pädiatrische Studienpopulation aus der HAVEN 2 durchgeführt, welcher ebenfalls unter Abschnitt 4.3.2.2 zu finden ist.

Weitere Untersuchungen

Um die Ergebnisse des intraindividuellen Vergleiches (unter nicht randomisierte vergleichende Studien) zu stützen, wurde zudem ein historischer Vergleich zwischen einer Emicizumab-Prophylaxe und einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten durchgeführt. Hierbei wurden Patienten aus der pivotalen Zulassungsstudie HAVEN 1 (BH29884), die prophylaktisch mit Emicizumab behandelt wurden, mit den Patienten aus der NIS (BH29768) verglichen, die prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden.

Um die gesamte, aktuell verfügbare Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Emicizumab-Prophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern abzubilden, werden unter 4.3.2.3 zudem entsprechende Einzelarme aus der HAVEN 1 (Erwachsene/Jugendliche) sowie das gesamte Patientenkollektiv der HAVEN 2 (Kinder) deskriptiv dargestellt.

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

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

Nicht zutreffend

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005[13], Molenberghs 2010[14]). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006[15]) 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 2006[16]) soll ausreichend begründet

[13] *Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.*
[14] *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.*
[15] *Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.*
[16] *Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.*

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

– Patientenpopulation
– Intervention
– Kontrolle
– Datenherkunft
– verwendete Methodik
– entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
– Untersuchungen zur Robustheit
– ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend

4.6 Liste der eingeschlossenen 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).

Tabelle 4-211: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	**Studienprotokolle und SAP**	**Studienregistereintrag**	**Publikation**
Studien mit Emicizumab				
HAVEN 1 (BH29884)	(35)	Studienprotokoll: (49) SAP: (38)	clinicaltrials.gov (30); WHO ICTRP (31, 32); EU-CTR (33); PharmNet.Bund (34);	Oldenburg et al. 2017 (29)
HAVEN 2 (BH29992)	(68)	Studienprotokoll: (76) SAP: (77)	clinicaltrials.gov (69); WHO ICTRP (125); EU-CTR (126); PharmNet.Bund (127);	-
Weitere Studien für den indirekten Vergleich				
Pro-FEIBA	-	Studienprotokoll (60)	clinicaltrials.gov (53); WHO-ICTRP (54);	Leissinger et al. 2011 (9, 51)
PROOF	-	-	clinicaltrials.gov (55); WHO ICTRP (57, 58); EU-CTR (56);	Antunes et al. 2014 (10, 52)
Weitere Studien für den intraindividuellen Vergleich				
BH29768	(42)	Studienprotokoll: (79) Es wurde kein SAP erstellt	clinicaltrials.gov (67); WHO ICTRP (128);	-

4.7 Referenzliste

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

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert am 17. August 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 27.11.2017 B2, in Kraft getreten am 28. November 2017; 28.11.2017; URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1478/VerfO_2017-08-17_iK-2017-11-28.pdf.
2. Roche Pharma AG. Fachinformation Hemlibra (Emicizumab): Stand März 2018. URL: https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgesprach gemäß § 8 AM-NutzenV; R05534262 zur Prophylaxe der Hämophilie A: Beratungsanforderung 2015-B-037; 22.09.2015.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Emicizumab zur Behandlung von Hämophilie A mit Hemmkörpern: Beratungsanforderung 2017-B-242; 17.01.2018.
5. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products 2011 Jul 21.
6. Wong SS-L, 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):451–5.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Albutrepenonacog alfa (Orphan Drug): Hämophilie B; [01.06.-01.12.2016]; CSL Behring GmbH; URL: https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/236/.
9. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. N Engl J Med 2011; 365(18):1684–92.
10. Antunes SV, Tangada S, Stasyshyn O, Mamonov V, Phillips J, Guzman-Becerra N et al. Randomized comparison of prophylaxis and on-demand regimens with FEIBA NF in the treatment of haemophilia A and B with inhibitors. Haemophilia 2014; 20(1):65–72.
11. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A13-07 - Rapid Report - Therapie von Hämophilie-Patienten 2015.
12. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. J Thromb Haemost 2010; 8(9):1895–902.

13. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.
14. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Kapitel 6: Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate. 4., überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
15. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5:70.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet); 17.03.2016.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet); 20.10.2016.
18. Mackensen S von, Campos IG, Acquadro C, Strandberg-Larsen M. Cross-cultural adaptation and linguistic validation of age-group-specific haemophilia patient-reported outcome (PRO) instruments for patients and parents. Haemophilia 2013; 19(2):e73-83.
19. Mackensen S von, Bullinger M. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). Haemophilia 2004; 10(s1):17–25.
20. Mackensen S von, Gringeri A, Siboni SM, Mannucci PM. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. Haemophilia 2012; 18(3):345–52.
21. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, Maltzahn R von, Yu R et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. Haemophilia 2015; 21(5):578–84.
22. Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: Insights from two clinical trials on turoctocog alfa. Haemophilia 2014; 20(4):527–34.
23. Walsh JE. Applications of some significance tests for the median which are valid under very general conditions. J Am Stat Assoc 1949; 44(247):342–55.
24. European Medicines Agency. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96); CPMP/ICH; 1998. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002928.pdf [aufgerufen am: 28.01.2018].
25. Roche Pharma AG. RCT (HAVEN 1) Studienzentren; 2018.
26. Roche Pharma AG. Intraindividueller Vergleich (HAVEN 1) Studienzentren; 2018.
27. Roche Pharma AG. Intraindividueller Vergleich (HAVEN 2) Studienzentren; 2018.

28. 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):683–91.
29. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B, Schmitt C, Callaghan MU, Young G et al. Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl J Med 2017; 377(9):809–18.
30. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche CP. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors: NCT02622321, BH29884, 2015-002866-21; 2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321 [aufgerufen am: 06.02.2018].
31. WHO-ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884, NCT02622321; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 [aufgerufen am: 06.02.2018].
32. WHO-ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co Ltd, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: JPRN-JapicCTI-153041, NCT02622321; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041 [aufgerufen am: 06.02.2018].
33. EU-CTR, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 [aufgerufen am: 06.02.2018].
34. PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Multicenter, Open Label,Phase Iii Clinical Trial to Evaluate The efficacy, Safety, and Pharmacokineticsof Prophylactic Emicizumab Versus Noprophylaxis in Hemophilia a Patients Withinhibitors: 2015-002866-21; 2018 [aufgerufen am: 06.02.2018].
35. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Primary Clinical Study Report – Protocol BH29884 – A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors – Report No. 1070071 – May 2017: HAVEN 1: Studienergebnisse; 2017.
36. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. J Thromb Haemost 2014; 12(11):1935–9.
37. Carcao MD, Avila L, Leissinger C, Blanchette VS, Aledort L. An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in inhibitor positive children/adults with severe haemophilia. Haemophilia 2017.

38. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Statistical Analysis Plan - Protocol BH29884 - A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors - HAVEN 1; 2016.
39. Food and Drug Administration. 21 Code of Federal Regulations, Part 11. Fed Regist 1997.
40. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Bleed and Medication Questionnaire (BMQ) - Screenshots 2015 Dec 15.
41. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT Annualisierte Blutungsrate; 2017.
42. F. Hoffmann-La Roche Ltd. FINAL CLINICAL STUDY REPORT: A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT - Report No. 1080294 - December 2017: BH29768; 2017.
43. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT Gesundheitszustand; 2018.
44. Santagostino E, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Jiménez-Yuste V, Lambert T et al. Switching treatments in haemophilia: Is there a risk of inhibitor development? Eur J Haematol 2015; 94(4):284–9.
45. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.
46. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); 2017.
47. MedDRA. Maintenance Support Services Organization (MSSO). Introductory Guide Version 19.1; 2016. URL: https://www.meddra.org/sites/default/files/guidance/file/intguide_19_1_english.pdf.
48. WHO Toxicity Grading Scale; 2003. URL: http://www.icssc.org/documents/resources/aemanual2003appendicesfebruary_06_2003%20final.pdf.
49. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Study Protocol - A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS - Version 3 - BH29884, 2015-002866-21 - HAVEN 1: BH29884; 30.11.2016.
50. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT Verträglichkeit; 2017.
51. Gringeri A, Leissinger C, Cortesi PA, Jo H, Fusco F, Riva S et al. Health-related quality of life in patients with haemophilia and inhibitors on prophylaxis with anti-inhibitor complex concentrate: Results from the Pro-FEIBA study. Haemophilia 2013; 19(5):736–43.
52. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong Y et al. Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia

patients with inhibitors: Results from FEIBA NF Prophylaxis Study. Haemophilia 2014; 20(5):644–50.

53. ClinicalTrials.gov, Tulane University School of Medicine, Tulane University. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors: NCT00221195, PRO-FEIBA Study; 2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195 [aufgerufen am: 29.01.2018].
54. WHO-ICTRP, Tulane University School of Medicine. A Prospective, Randomized, Cross-over Study of an Activated Prothrombin Complex Concentrate for Secondary Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and Inhibitors: NCT00221195, PRO-FEIBA Study; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00221195 [aufgerufen am: 29.01.2018].
55. ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire, Shire. Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor: NCT00851721, 090701; 2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721 [aufgerufen am: 29.01.2018].
56. EU-CTR, Baxter Innovations GmbH. FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor: 2008-003855-65, 090701; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65 [aufgerufen am: 29.01.2018].
57. WHO-ICTRP, Baxalta now part of Shire. FEIBA NF: A Prospective, Open-label, Randomized, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Prophylactic Versus On-Demand Treatment in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor: NCT00851721, 090701; 2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT00851721 [aufgerufen am: 29.01.2018].
58. WHO-ICTRP, Baxter Innovations GmbH. FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor - FEIBA NF Prophylaxis Study: EUCTR2008-003855-65-FR, 090701; 2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2008-003855-65-FR [aufgerufen am: 29.01.2018].
59. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche CP. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors: NCT02622321, BH29884, 2015-002866-21; 2018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321 [aufgerufen am: 29.01.2018].
60. Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S. Protocol - A PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CROSS-OVER STUDY OF AN ACTIVATED PROTHROMBIN COMPLEX CONCENTRATE FOR SECONDARY PROPHYLAXIS IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A AND INHIBITORS (PRO-FEIBA); 2003.
61. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRAC-

TICE; 10.06.1996; URL: https://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E6/E6_R1_Guideline.pdf.

62. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Indirekter Vergleich; 2018.
63. Shima M, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Sato T, Fukutake K et al. Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 2016; 374(21):2044–53.
64. WHO-ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884, NCT02622321; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 [aufgerufen am: 29.01.2018].
65. EU-CTR, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884; 2018. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 [aufgerufen am: 29.01.2018].
66. PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Randomized, Multicenter, Open Label,Phase Iii Clinical Trial to Evaluate Theefficacy, Safety, and Pharmacokineticsof Prophylactic Emicizumab Versus Noprophylaxis in Hemophilia a Patients Withinhibitors: 2015-002866-21; 2018 [aufgerufen am: 30.01.2018].
67. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942 [aufgerufen am: 29.01.2018].
68. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Interim Clinical Study Report – BH29992 – A single-arm, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once weekly subcutaneous administration of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors – Report No. 1074617 - May 2017 - HAVEN 2: BH29992; 2017.
69. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche CP. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors: NCT02795767, BH29992, 2016-000073-21; 2018. URL: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02795767 [aufgerufen am: 29.01.2018].
70. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Supplemental Results Report HAVEN 2: BH29992; 2017.
71. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika NIS BH29768 (Erwachsene/Jugendliche); 2018.
72. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika HAVEN 1 (BH29884); 2018.

73. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika NIS BH29768 (Kinder); 2018.
74. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika HAVEN 2 (BH29992); 2018.
75. Váradi K, Negrier C, Berntorp E, Astermark J, Bordet J-C, Morfini M et al. Monitoring the bioavailability of FEIBA with a thrombin generation assay. Journal of thrombosis and haemostasis 2003; 1(11):2374–80.
76. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. PROTOCOL: A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS - HAVEN 2: BH29992; 08.12.2016.
77. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. STATISTICAL ANALYSIS PLAN TITLE: A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS: BH29992; 2016.
78. Hollander M, Wolfe DA, Chicken E. Nonparametric statistical methods. Third edition. Hoboken, New Jersey: John Wiley & Sons Inc; 2014. (Wiley series in probability and statistics). URL: http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/9781119196037.
79. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. NIS PROTOCOL: A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT: BH29768; 04.09.2015.
80. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 1) Annualisierte Blutungsrate; 2018.
81. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 2) Annualisierte Blutungsrate; 2018.
82. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 1) Gesundheitszustand; 2018.
83. Bullinger M, Schmidt S, Petersen C. Assessing quality of life of children with chronic health conditions and disabilities: A European approach. Int J Rehabil Res 2002; 25(3):197–206.
84. Pollak E, Mühlan H, Mackensen S von, Bullinger M. The Haemo-QoL Index: Developing a short measure for health-related quality of life assessment in children and adolescents with haemophilia. Haemophilia 2006; 12(4):384–92.
85. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 1) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haem-A-QoL); 2018.

86. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 2) Gesundheitsbezogene Lebensqualität; 2018.
87. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 1) Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haemo-QoL-SF); 2018.
88. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 1) Verträglichkeit; 2017.
89. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich (HAVEN 2) Verträglichkeit; 2018.
90. Ettingshausen CE, Kreuz W. Early long-term FEIBA prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitor after failing immune tolerance induction: A prospective clinical case series. Haemophilia 2010; 16(1):90–100.
91. Hilgartner MW, Makipernaa A, DiMichele DM. Long-term FEIBA prophylaxis does not prevent progression of existing joint disease. Haemophilia 2003; 9(3):261–8.
92. Holme PA, Glomstein A, Grønhaug S, Tjønnfjord GE. Home treatment with bypassing products in inhibitor patients: A 7.5-year experience. Haemophilia 2009; 15(3):727–32.
93. Karimi M, Tavoosi H, Haghpanah S, Ardeshiri R, Zahedi Z, Zarei T et al. Efficacy and safety of factor eight inhibitor bypassing activity prophylaxis evaluation in young patients with hemophilia and high titer inhibitor. Blood Coagul Fibrinolysis 2016; 27(2):232–3.
94. Leissinger CA, Becton DL, Ewing NP, Valentino LA. Prophylactic treatment with activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) reduces the frequency of bleeding episodes in paediatric patients with haemophilia A and inhibitors. Haemophilia 2007; 13(3):249–55.
95. Kessler CM, Gill JC, White GC2, Shapiro A, Arkin S, Roth DA et al. B-domain deleted recombinant factor VIII preparations are bioequivalent to a monoclonal antibody purified plasma-derived factor VIII concentrate: A randomized, three-way crossover study. Haemophilia 2005; 11(2):84–91.
96. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, Numerof R, Novack A, Doralt JE et al. Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: Real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). Blood Coagul Fibrinolysis 2016; 27(5):551–6.
97. WHO-ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Phase 1 study of ACE910 in healthy volunteers and hemophilia A patients: JPRN-JapicCTI-121934; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934 [aufgerufen am: 29.01.2018].
98. WHO-ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Extension study of the Phase 1 study of ACE910 in hemophilia A patients: JPRN-JapicCTI-132195; 2018. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195 [aufgerufen am: 29.01.2018].
99. Roche Pharma AG. HAVEN 2 (BH29992) Studienzentren; 2018.

100. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Historischer Vergleich Annualisierte Blutungsrate; 2017.
101. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm B_{Emi}) Annualisierte Blutungsrate; 2017.
102. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm C) Annualisierte Blutungsrate; 2018.
103. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm D) Annualisierte Blutungsrate; 2017.
104. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 2) Annualisierte Blutungsrate; 2017.
105. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Historischer Vergleich Gesundheitszustand; 2018.
106. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm B_{Emi}) Gesundheitszustand; 2018.
107. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm C) Gesundheitszustand; 2018.
108. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm D) Gesundheitszustand; 2018.
109. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Historischer Vergleich Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.
110. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Historischer Vergleich Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); 2018.
111. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm B_{Emi}) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.
112. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm C) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.
113. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm D) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.
114. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm B_{Emi}) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); 2018.
115. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm C) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); 2018.
116. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 2) Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF; 2018.
117. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Historischer Vergleich Verträglichkeit; 2017.
118. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm B_{Emi}) Verträglichkeit; 2017.
119. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm C) Verträglichkeit; 2017.
120. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 1, Arm D) Verträglichkeit; 2017.

121. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung (HAVEN 2) Verträglichkeit; 2018.
122. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study 2001 May 31.
123. Windeler J. Externe Validität. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen 2008; 102(4):253–9.
124. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res 2005; 14(6):1523–32.
125. WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS: EUCTR2016-000073-21-ES, NCT02795767, BH29992; 2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-000073-21-DE [aufgerufen am: 29.01.2018].
126. EU-CTR, Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Weekly Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia a Pedia: 2016-000073-21, BH29992; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21 [aufgerufen am: 29.01.2018].
127. PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-000073-21, NCT02795767, BH29992; 2016 [aufgerufen am: 30.01.2018].
128. WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Multicenter, Non-Interventional Study Evaluating Bleeding Incidence, Health-Related Quality of Life, and Safety in Patients With Hemophilia A Under Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768; 2018. URL: http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476942 [aufgerufen am: 29.01.2018].
129. Roche Pharma AG. Patientendisposition HAVEN 1; 2018.
130. Roche Pharma AG. Patientendisposition HAVEN 2; 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle[17]] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

[17] 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

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	06.02.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(emicizumab)	19°
S2	all(RO5534262 or RO p/0 5534262)	0°
S3	all(CH5534262 or CH p/0 5534262)	0°
S4	all(hBS910 or hBS p/0 910)	1°
S5	all(ACE910 or ACE p/0 910)	21°
S6	all(hemlibra*)	1°
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	0°
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	0°
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	28°
S10	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	452771*
S11	ti,ab,su(randomized)	568109*
S12	ti,ab,su(placebo)	205801*
S13	(s10 or s11 or s12)	817658*
S14	(s9 and s13)	3°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	06.02.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity - adaptiert für ProQuest®

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(emicizumab)	75°
S2	all(RO5534262 or RO p/0 5534262)	0°
S3	all(CH5534262 or CH p/0 5534262)	0°
S4	all(hBS910 or hBS p/0 910)	1°
S5	all(ACE910 or ACE p/0 910)	78°
S6	all(hemlibra*)	1°
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	2°
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	70°
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	120°
S10	ti,ab(random*)	1272985*
S11	ti,ab,su(placebo*)	414535*
S12	ti,ab(double p/0 blind*)	189022*
S13	(s10 or s11 or s12)	1522242*
S14	(s9 and s13)	5°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	06.02.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	emicizumab (Word variations have been searched)	10
2	RO5534262 (Word variations have been searched)	0
3	RO5534262 (Word variations have been searched)	0
4	RO 5534262 (Word variations have been searched)	0
5	CH5534262 (Word variations have been searched)	0
6	CH-5534262 (Word variations have been searched)	0
7	CH 5534262 (Word variations have been searched)	0
8	hBS910 (Word variations have been searched)	0
9	hBS-910 (Word variations have been searched)	0
10	hBS 910 (Word variations have been searched)	0
11	ACE910 (Word variations have been searched)	8
12	ACE-910 (Word variations have been searched)	2
13	ACE 910 (Word variations have been searched)	2
14	hemlibra (Word variations have been searched)	0
15	1610943-06-0 (Word variations have been searched)	0
16	RG 6013 (Word variations have been searched)	0
17	RG-6013 (Word variations have been searched)	0
18	RG6013 (Word variations have been searched)	0
19	7NL2E3F6K3 (Word variations have been searched)	0
20	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	11
21	#20 in Trials	11

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	01.02.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Hemophilia A")	19226*
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	7284*
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	948°
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	216°
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	12067*
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	4238°
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	23182*
S8	all((Factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or FEIBA or (factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or bypassing p/0 agent)	550°
S9	all(AICC or (anti p/0 inhibitory p/0 coagulant p/0 complex) or (anti p/0 inhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitory p/0 coagulant p/0 complex))	361°
S10	all(FEIBA p/0 VH or FEIBA p/0 NF or APCC or (Activated p/0 PCC) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex p/0 concentrate) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex) or autoplex)	508°
S11	rn(78690-39-8)	0°
S12	rn(CS849DUN3M)	183°
S13	S8 or s9 or s10 or s11 or s12	1080°
S14	MESH.EXACT("Factor VIII")	15462*
S15	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	25922*
S16	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	599°
S17	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	364°
S18	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	37°
S19	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	251°
S20	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or	11°

	(BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	
S21	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihuma) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	11°
S22	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	400°
S23	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	8°
S24	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	14°
S25	s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22 or s23 or s24	26199*
S26	s13 or s25	26697*
S27	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	452504*
S28	ti,ab,su(randomized)	567466*
S29	ti,ab,su(placebo)	205650*
S30	(s27 or s28 or s29)	816897*
S31	(s7 and s26 and s30)	282°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	01.02.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity - adaptiert für ProQuest®

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT("hemophilia A")	20096*
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	13303*
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	1285°
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	343°
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	18013*
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	5685*
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	30617*
S8	all((Factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or FEIBA or (factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (bypassing p/0 agent))	1756°
S9	all(AICC or (anti p/0 inhibitory p/0 coagulant p/0 complex) or (anti p/0 inhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitory p/0 coagulant p/0 complex))	246°
S10	all(FEIBA p/0 VH or FEIBA p/0 NF or APCC or (Activated p/0 PCC) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex p/0 concentrate) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex) or autoplex)	2473°
S11	rn(78690-39-8)	1496°
S12	rn(CS849DUN3M)	0°
S13	EMB.EXACT("activated prothrombin complex")	1975°
S14	S8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13	3107°
S15	EMB.EXACT("blood clotting factor 8") OR EMB.EXACT("blood clotting factor 8 concentrate") OR EMB.EXACT("recombinant blood clotting factor 8")	29015*
S16	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	41296*
S17	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	875°
S18	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	1330°
S19	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	1593°
S20	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	1402°
S21	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	750°

S22	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihuma) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	1508°
S23	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	472°
S24	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	755°
S25	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	815°
S26	s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22 or s23 or s24 or s25	41682*
S27	s14 or s26	43092*
S28	ti,ab(random*)	1271956*
S29	ti,ab,su(placebo*)	414278*
S30	ti,ab(double p/0 blind*)	188892*
S31	(s28 or s29 or s30)	1521125*
S32	(s7 and s27 and s31)	629°
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.		
° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.		

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	01.02.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	316
2	"hemophilia a " or "haemophilia a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	676
3	"hemophilia type a" or "haemophilia type a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	"type a hemophilia" or "type a haemophilia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	("factor VIII" or "factor 8" or "factor eight") and deficienc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
6	(hemophilia or haemophilia) and classic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
7	hemophilia or haemophilia:ti (Word variations have been searched)	641
8	hemophiliac* or haemophiliac*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	123
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	925
10	(Factor next/1 (VIII or 8 or eight) next/1 inhibitor next/1 bypassing next/1 (fraction or activity)) or FEIBA or (bypassing next/1 agent):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	69
11	AICC or (anti next/1 inhibitor* next/1 coagulant next/1 complex) or (antiinhibitor* next/1 coagulant next/1 complex):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	18
12	FEIBA-VH or FEIBA-NF or APCC or (Activated next/1 PCC) or (activated next/1 prothrombin next/1 complex next/1 concentrate) or (activated next/1 prothrombin next/1 complex) or autoplex:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	51
13	MeSH descriptor: [Factor VIII] explode all trees	315
14	factor next/1 (VIII or 8 or eight) or FVIII or rFVIII or (r next/1 FVIII) or rhFVIII or pdFVIII or rAHF or BDDrFVIII:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	984
15	immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate next/1 p or haemate next/1 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or koate:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	46
16	turoctocog next/1 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN next/1 7008 or N8 next/1 gp or N8 next/1 rFVIII or NNC next/1 "0129-0000-1003":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	10
17	(octocog next/1 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or recombinate or bioclate or (BAY next/1 W next/1 6240) or (BAY next/1 818973) or (BAY next/1 81 next/1 8973) or (BAY next/1 142222) or (BAY next/1 14 next/1 2222) or (BAY14 next/1 2222) or (BAY next/1 794980) or (BAY next/1 79 next/1 4980) or (BAY79 next/1 4980):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	53
18	(efmoroctocog next/1 alfa) or (efraloctocog next/1 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB next/1 031):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
19	(simoctocog next/1 alfa) or nuwiq or vihuma:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	8
20	(moroctocog next/1 alfa) or (r next/1 VIII next/1 SQ) or (Recombinant next/1 factor next/1 VIII next/1 SQ) or refacto or xyntha or (PF next/1 05208756) or (pf next/1 5208756) or "AF-CC":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	13
21	(Lonoctocog next/1 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL next/1 627) or NBP601 or (NBP next/1 601):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
22	(rurioctocog next/1 alfa) or adynovate or (BAX next/1 855) or BAX855 or adynovi:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	16
23	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20 or #21 or #22	1049
24	#9 and #23	498
25	#24 in Trials	434

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	25.01.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Hemophilia A")	19224*
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	7279*
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	948°
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	216°
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	12059*
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	4238°
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	23173*
S8	all((Factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or FEIBA or (factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or bypassing p/0 agent)	548°
S9	all(AICC or (anti p/0 inhibitory p/0 coagulant p/0 complex) or (anti p/0 inhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitory p/0 coagulant p/0 complex))	360°
S10	all(FEIBA p/0 VH or FEIBA p/0 NF or APCC or (Activated p/0 PCC) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex p/0 concentrate) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex) or autoplex)	507°
S11	rn(78690-39-8)	0°
S12	rn(CS849DUN3M)	183°
S13	S8 or s9 or s10 or s11 or s12	1077°
S14	MESH.EXACT("Factor VIII")	15461*
S15	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	25912*
S16	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	599°
S17	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	364°
S18	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	36°
S19	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	251°
S20	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or	11°

	(BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	
S21	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihuma) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	11°
S22	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	400°
S23	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	8°
S24	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	14°
S25	s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22 or s23 or s24	26189*
S26	s13 or s25	26686*
S27	all(emicizumab or RO5534262 or RO p/0 5534262 or CH5534262 or CH p/0 5534262 or hBS910 or hBS p/0 910 or ACE910 or ACE p/0 910 or hemlibra or RG6013 or RG p/0 6013 or 7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	28°
S28	(qu("prevention & control"))	1163474*
S29	(MESH.EXACT("Secondary Prevention") OR MESH.EXACT("Primary Prevention"))	33221*
S30	(ti,ab,if(prophyla* or prevent* or protect* or preemptive*))	1973039*
S31	(s28 or s29 or s30)	2640081*
S32	(s7 and s26 and s27 and s31)	14°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	25.01.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity - adaptiert für ProQuest®

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT("hemophilia A")	19988*
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	13192*
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	1283°
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	343°
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	17905*
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	5679*
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	30470*
S8	all((Factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or FEIBA or (factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (bypassing p/0 agent))	1732°
S9	all(AICC or (anti p/0 inhibitory p/0 coagulant p/0 complex) or (anti p/0 inhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitory p/0 coagulant p/0 complex))	246°
S10	all(FEIBA p/0 VH or FEIBA p/0 NF or APCC or (Activated p/0 PCC) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex p/0 concentrate) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex) or autoplex)	2452°
S11	rn(78690-39-8)	1482°
S12	rn(CS849DUN3M)	0°
S13	EMB.EXACT("activated prothrombin complex")	1961°
S14	S8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13	3077°
S15	EMB.EXACT("blood clotting factor 8") OR EMB.EXACT("blood clotting factor 8 concentrate") OR EMB.EXACT("recombinant blood clotting factor 8")	28887*
S16	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	41147*
S17	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	870°
S18	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	1324°
S19	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	1568°
S20	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	1388°
S21	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or	724°

	(BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	
S22	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihuma) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	1482°
S23	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	468°
S24	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	730°
S25	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	789°
S26	s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22 or s23 or s24 or s25	41533*
S27	s14 or s26	42936*
S28	all(emicizumab or RO5534262 or RO p/0 5534262 or CH5534262 or CH p/0 5534262 or hBS910 or hBS p/0 910 or ACE910 or ACE p/0 910 or hemlibra or RG6013 or RG p/0 6013 or 7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	105°
S29	qu("prevention")	1086513*
S30	EMB.EXACT("prophylaxis") or EMB.EXACT("protection") OR EMB.EXACT("secondary prevention") OR EMB.EXACT("prevention")	1619606*
S31	ti,ab,if(prophyla* or prevent* or protect* or preemptive*)	2860216*
S32	(s29 or s30 or s31)	3361116*
S33	(s7 and s27 and s28 and s32)	51°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	25.01.2018	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet	
#	**Suchbegriffe**	**Ergebnis**
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	315
2	hemophilia a or "haemophilia a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	672
3	hemophilia type a or "haemophilia type a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	type a hemophilia or "type a haemophilia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	("factor VIII" or "factor 8" or "factor eight") and deficienc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
6	(hemophilia or haemophilia) and classic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
7	hemophilia or haemophilia:ti (Word variations have been searched)	638
8	hemophiliac* or haemophiliac*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	123
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	920
10	prophyla* or prevent* or protect* or preemptive*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	145815
11	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Prevention & control - PC]	91435
12	MeSH descriptor: [Primary Prevention] this term only	1044
13	MeSH descriptor: [Secondary Prevention] this term only	2878
14	#10 or #11 or #12 or #13	191973
15	#9 and #14	398
16	#15 in Trials	356

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	25.01.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®.

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Hemophilia A")	19224*
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	7279*
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	948°
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	216°
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	12059*
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	4238°
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	23173*
S8	all((Factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or FEIBA or (factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or bypassing p/0 agent)	548°
S9	all(AICC or (anti p/0 inhibitory p/0 coagulant p/0 complex) or (anti p/0 inhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitory p/0 coagulant p/0 complex))	360°
S10	all(FEIBA p/0 VH or FEIBA p/0 NF or APCC or (Activated p/0 PCC) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex p/0 concentrate) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex) or autoplex)	507°
S11	rn(78690-39-8)	0°
S12	rn(CS849DUN3M)	183°
S13	S8 or s9 or s10 or s11 or s12	1077°
S14	MESH.EXACT("Factor VIII")	15461*
S15	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	25912*
S16	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	599°
S17	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	364°
S18	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	36°
S19	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	251°
S20	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or	11°

	(BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	
S21	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihuma) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	11°
S22	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	400°
S23	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	8°
S24	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	14°
S25	s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22 or s23 or s24	26189*
S26	all(emicizumab or RO5534262 or RO p/0 5534262 or CH5534262 or CH p/0 5534262 or hBS910 or hBS p/0 910 or ACE910 or ACE p/0 910 or hemlibra or RG6013 or RG p/0 6013 or 7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	28°
S27	(s13 or s25 or s26)	26694*
S28	qu("prevention & control")	1163474*
S29	MESH.EXACT("Secondary Prevention") OR MESH.EXACT("Primary Prevention")	33221*
S30	ti,ab,if(prophyla* or prevent* or protect* or preemptive*)	1973039*
S31	(s28 or s29 or s30)	2640081*
S32	(s7 and s27 and s31)	2133°

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

Datenbankname	EMBASE®
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®
Datum der Suche	25.01.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity - adaptiert für ProQuest®

#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT("hemophilia A")	19988*
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	13192*
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	1283°
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	343°
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	17905*
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	5679*
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	30470*
S8	all((Factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or (Factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 activity) or FEIBA or (factor p/0 eight p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 8 p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (factor p/0 VIII p/0 inhibitor p/0 bypassing p/0 fraction) or (bypassing p/0 agent))	1732°
S9	all(AICC or (anti p/0 inhibitory p/0 coagulant p/0 complex) or (anti p/0 inhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitor p/0 coagulant p/0 complex) or (antiinhibitory p/0 coagulant p/0 complex))	246°
S10	all(FEIBA p/0 VH or FEIBA p/0 NF or APCC or (Activated p/0 PCC) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex p/0 concentrate) or (activated p/0 prothrombin p/0 complex) or autoplex)	2452°
S11	rn(78690-39-8)	1482°
S12	rn(CS849DUN3M)	0°
S13	EMB.EXACT("activated prothrombin complex")	1961°
S14	S8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13	3077°
S15	EMB.EXACT("blood clotting factor 8") OR EMB.EXACT("blood clotting factor 8 concentrate") OR EMB.EXACT("recombinant blood clotting factor 8")	28887*
S16	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	41147*
S17	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	870°
S18	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	1324°
S19	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	1568°
S20	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	1388°
S21	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or	724°

	(BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	
S22	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihuma) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	1482°
S23	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	468°
S24	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	730°
S25	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	789°
S26	s15 or s16 or s17 or s18 or s19 or s20 or s21 or s22 or s23 or s24 or s25	41533*
S27	all(emicizumab or RO5534262 or RO p/0 5534262 or CH5534262 or CH p/0 5534262 or hBS910 or hBS p/0 910 or ACE910 or ACE p/0 910 or hemlibra or RG6013 or RG p/0 6013 or 7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	105°
S28	(s14 or s26 or s27)	42954*
S29	qu("prevention")	1086513*
S30	EMB.EXACT("prophylaxis") or EMB.EXACT("protection") OR EMB.EXACT("secondary prevention") OR EMB.EXACT("prevention")	1619606*
S31	ti,ab,if(prophyla* or prevent* or protect* or preemptive*)	2860216*
S32	(s29 or s30 or s31)	3361116*
S33**	(s7 and s28 and s32) and dtype(conference abstract)	1679°
S34**	(s7 and s28 and s32) not dtype(conference abstract)	2697°
	Gesamt nach Download	4376

° Duplikate werden aus der Suche und aus der Anzahl der Ergebnisse entfernt.
* Duplikate werden aus der Suche entfernt, sind jedoch in der Anzahl der Ergebnisse eingeschlossen.

** Aufgrund des systembedingten Download-Limits von 4000 Referenzen pro Export, wurden die Ergebnisse aufgeteilt (Konferenzabstracts, Nicht- Konferenzabstracts) und separat exportiert. Die exportierten Ergebnisse wurden wieder zusammengeführt und nach den gegebenen Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced
Datum der Suche	25.01.2018
Zeitsegment	Keine Einschränkung
Suchfilter	Keine Suchfilter verwendet

#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	315
2	hemophilia a or "haemophilia a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	672
3	hemophilia type a or "haemophilia type a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
4	type a hemophilia or "type a haemophilia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	("factor VIII" or "factor 8" or "factor eight") and deficienc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	43
6	(hemophilia or haemophilia) and classic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
7	hemophilia or haemophilia:ti (Word variations have been searched)	638
8	hemophiliac* or haemophiliac*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	123
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	920
10	prophyla* or prevent* or protect* or preemptive*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	145815
11	Any MeSH descriptor with qualifier(s): [Prevention & control - PC]	91435
12	MeSH descriptor: [Primary Prevention] this term only	1044
13	MeSH descriptor: [Secondary Prevention] this term only	2878
14	#10 or #11 or #12 or #13	191973
15	#9 and #14	398
16	#15 in Trials	356

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern 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 jedes durchsuchte Studienregister ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters (z. B. clinicaltrials.gov), die Internetadresse, unter der das Studienregister erreichbar ist (z. B. http://www.clinicaltrials.gov), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

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

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

Tabelle 4-212: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search	
Datum der Suche	06.02.2018	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
1	emicizumab	9
2	RO5534262	7
3	RO-5534262	7
4	CH5534262	1
5	CH-5534262	1
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	9
9	ACE-910	9
10	hemlibra	1
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13°	emicizumab OR RO5534262 OR RO-5534262 OR CH5534262 OR CH-5534262 OR ACE910 OR ACE-910 OR hemlibra	9
° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-213: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	06.02.2018	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
1	emicizumab	5
2	RO5534262	5
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	5
9	ACE-910	0
10	hemlibra	0
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13°	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910	5
° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-214: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	06.02.2018	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
1	emicizumab	16
2	RO5534262	9
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	12
9	ACE-910	0
10	hemlibra	0
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13°	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910	16
° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-215: Suche im Studienregister Pharmnet.Bund nach RCT

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	06.02.2018		
Suchstrategie			
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**	**Felder**
1	(FT=emicizumab? OR (MEDPROD:MPCODE="emicizumab"? OR MEDPROD:MPNAME="emicizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="emicizumab"?)) OR (ASUINN="emicizumab"? OR ASUSUPPCCODE="emicizumab"? OR ASUODESCNAME="emicizumab"?)	4	Textfelder / Product name/code / active substance
2	(FT=RO5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="RO5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="RO5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RO5534262"?)) OR (ASUINN="RO5534262"? OR ASUSUPPCCODE="RO5534262"? OR ASUODESCNAME="RO5534262"?)	4	Textfelder / Product name/code / active substance
3	(FT=RO-5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="RO-5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="RO-5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RO-5534262"?)) OR (ASUINN="RO-5534262"? OR ASUSUPPCCODE="RO-5534262"? OR ASUODESCNAME="RO-5534262"?)	0	Textfelder / Product name/code / active substance
4	(FT=CH5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="CH5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="CH5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="CH5534262"?)) OR (ASUINN="CH5534262"? OR ASUSUPPCCODE="CH5534262"? OR ASUODESCNAME="CH5534262"?)	0	Textfelder / Product name/code / active substance
5	(FT=CH-5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="CH-5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="CH-5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="CH-5534262"?)) OR (ASUINN="CH-5534262"? OR ASUSUPPCCODE="CH-5534262"? OR ASUODESCNAME="CH-5534262"?)	0	Textfelder / Product name/code / active substance
6	(FT=hBS910? OR (MEDPROD:MPCODE="hBS910"? OR MEDPROD:MPNAME="hBS910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="hBS910"?)) OR (ASUINN="hBS910"? OR ASUSUPPCCODE="hBS910"? OR ASUODESCNAME="hBS910"?)	0	Textfelder / Product name/code / active substance
7	(FT=hBS-910? OR (MEDPROD:MPCODE="hBS-910"? OR MEDPROD:MPNAME="hBS-910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="hBS-910"?)) OR (ASUINN="hBS-910"? OR ASUSUPPCCODE="hBS-910"? OR ASUODESCNAME="hBS-910"?)	0	Textfelder / Product name/code / active substance
8	(FT=ACE910? OR (MEDPROD:MPCODE="ACE910"? OR MEDPROD:MPNAME="ACE910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ACE910"?)) OR (ASUINN="ACE910"? OR ASUSUPPCCODE="ACE910"? OR ASUODESCNAME="ACE910"?)	4	Textfelder / Product name/code / active substance
9	(FT=ACE-910? OR (MEDPROD:MPCODE="ACE-910"? OR MEDPROD:MPNAME="ACE-910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ACE-910"?)) OR (ASUINN="ACE-910"? OR ASUSUPPCCODE="ACE-910"? OR ASUODESCNAME="ACE-910"?)	0	Textfelder / Product name/code / active substance

10	(FT=hemlibra? OR (MEDPROD:MPCODE="hemlibra"? OR MEDPROD:MPNAME="hemlibra"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="hemlibra"?)) OR (ASUINN="hemlibra"? OR ASUSUPPCCODE="hemlibra"? OR ASUO-DESCNAME="hemlibra"?)	0	Textfelder / Product name/code / active sub-stance
11	(FT=RG-6013? OR (MEDPROD:MPCODE="RG-6013"? OR MEDPROD:MPNAME="RG-6013"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RG-6013"?)) OR (ASUINN="RG-6013"? OR ASUSUPPCCODE="RG-6013"? OR ASUODESCNAME="RG-6013"?)	0	Textfelder / Product name/code / active sub-stance
12	(FT=RG6013? OR (MEDPROD:MPCODE="RG6013"? OR MEDPROD:MPNAME="RG6013"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RG6013"?)) OR (ASUINN="RG6013"? OR ASUSUPPCCODE="RG6013"? OR ASUO-DESCNAME="RG6013"?)	0	Textfelder / Product name/code / active sub-stance
13	ASUCASNR="1610943-06-0"?	0	cas nummer
14°	(((((((FT=emicizumab? OR (MEDPROD:MPCODE="emicizumab"? OR MEDPROD:MPNAME="emicizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="emicizumab"?)) OR (ASUINN="emicizumab"? OR ASUSUPPCCODE="emicizumab"? OR ASUODESCNAME="emicizumab"?)) OR FT=RO5534262?) OR (MEDPROD:MPCODE="RO5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="RO5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RO5534262"?)) OR (ASUINN="RO5534262"? OR ASUSUPPCCODE="RO5534262"? OR ASUODESCNAME="RO5534262"?)) OR FT=ACE910?) OR (MEDPROD:MPCODE="ACE910"? OR MEDPROD:MPNAME="ACE910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ACE910"?)) OR (ASUINN="ACE910"? OR ASUSUPPCCODE="ACE910"? OR ASUO-DESCNAME="ACE910"?)	4	Textfelder / Product name/code / active sub-stance
° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 14 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.			

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-216: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search	
Datum der Suche	29.01.2018	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
1	"hemophilia A"	546
2	"haemophilia A"	546
3	"hemophilia type A"	3
4	"haemophilia type A"	3
5	"type A hemophilia"	2
6	"type A haemophilia"	2
7	"factor VIII deficiency"	487
8	"factor eight deficiency"	0
9	"factor 8 deficiency"	487
10	"classic hemophilia"	487
11	"classic haemophilia"	487
12	"classical hemophilia"	487
13	"classical haemophilia"	487
14	hemophiliac*	23
15	haemophiliac*	23
16°	"hemophilia A" OR "haemophilia A" OR "hemophilia type A" OR "haemophilia type A" OR "type A hemophilia" OR "type A haemophilia" OR "factor VIII deficiency" OR "factor 8 deficiency"	546
17°	"classic hemophilia" OR "classic haemophilia" OR "classical hemophilia" OR "classical haemophilia" OR hemophiliac OR haemophiliac	489
18°	Gesamt nach Download und Duplikatabgleich	548
° Aufgrund der großen Anzahl an Suchbegriffen wurden zwei Downloads (16,17) durchgeführt. Die Duplikate wurden im Anschluss entfernt (18).		

Tabelle 4-217: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	
Datum der Suche	29.01.2018	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
1	"hemophilia A"	192
2	"haemophilia A"	180
3	"hemophilia type A"	0
4	"haemophilia type A"	1
5	"type A hemophilia"	0
6	"type A haemophilia"	2
7	"factor VIII deficiency"	119
8	"factor eight deficiency"	0
9	"factor 8 deficiency"	97
10	"classic hemophilia"	97
11	"classic haemophilia"	0
12	"classical hemophilia"	97
13	"classical haemophilia"	97

14	hemophiliac*	1
15	haemophiliac*	0
16°	"hemophilia A" OR "haemophilia A" OR "haemophilia type A" OR "type A haemophilia" OR "factor VIII deficiency" OR "factor 8 deficiency" OR "classic hemophilia" OR "classical hemophilia" OR "classical haemophilia" OR hemophiliac*	198
° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-218: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/	
Datum der Suche	29.01.2018	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**
1	"hemophilia A"	465
2	"haemophilia A"	650
3	"hemophilia type A"	0
4	"haemophilia type A"	0
5	"type A hemophilia"	0
6	"type A haemophilia"	2
7	"factor VIII deficiency"	650
8	"factor eight deficiency"	0
9	"factor 8 deficiency"	47
10	"classic hemophilia"	650
11	"classic haemophilia"	0
12	"classical hemophilia"	650
13	"classical haemophilia"	650
14	hemophiliac*	12
15	haemophiliac*	3
16°	"hemophilia A" OR "haemophilia A" OR "type A haemophilia" OR "factor VIII deficiency" OR "factor 8 deficiency" OR "classic hemophilia" OR "classical hemophilia" OR "classical haemophilia" OR hemophiliac* OR haemophiliac*	680
° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-219: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	PharmNet.Bund		
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html		
Datum der Suche	29.01.2018		
Suchstrategie			
#	**Suchbegriff(e)**	**Treffer**	**Felder**
1	FT="hemophilia A"?	35	Textfelder
2	FT="haemophilia A"?	29	Textfelder
3	FT="hemophilia type A"?	0	Textfelder
4	FT="haemophilia type A"?	0	Textfelder
5	FT="type A hemophilia"?	0	Textfelder
6	FT="type A haemophilia"?	0	Textfelder
7	FT="factor VIII deficiency"?	2	Textfelder
8	FT="factor eight deficiency"?	0	Textfelder
9	FT="factor 8 deficiency"?	0	Textfelder
10	FT="classic hemophilia"?	0	Textfelder

11	FT="classic haemophilia"?	0	Textfelder
12	FT="classical hemophilia"?	0	Textfelder
13	FT="classical haemophilia"?	0	Textfelder
14	FT=?hemophiliac?	0	Textfelder
15	FT=?haemophiliac?	0	Textfelder
16°	(FT="hemophilia A"? OR FT="haemophilia A"?) OR FT="factor VIII deficiency"?	54	Textfelder
° Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 16 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.			

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da die Suchstrategien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und nach weiteren Untersuchungen identisch sind, werden sie nur einmal dargestellt (siehe Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche). Die Auswertung erfolgte jedoch getrennt und nach separaten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da die Suchstrategien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche, nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und nach weiteren Untersuchungen identisch sind, werden sie nur einmal dargestellt (siehe Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche). Die Auswertung erfolgte jedoch getrennt und nach separaten Ein- und Ausschlusskriterien.

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 Emicizumab

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Zitat	Ausschlussgrund
1	Bayer Corporation. Formulary 1999; 34(10 SUPPL):28–30.	A1 - Indikation
2	Eckhardt CL, van Velzen AS, Fijnvandraat CJ, van der Bom JG. Dissecting intensive treatment as risk factor for inhibitor development in haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(3):e241-e244.	A1 - Indikation
3	Green D. Immunosuppression of patients with acquired factor VIII inhibitors. Seminars in hematology 1994; 31(2 Suppl 4):60–1.	A2 - Intervention
4	Gringeri A. Beriate-P study. Annals of hematology 1994; 68 Suppl 3:S53-4.	A1 - Indikation
5	Gringeri A, Lundin B, Mackensen S von, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2011; 9(4):700–10.	A1 - Indikation
6	Hacker MR, Page JH, Shapiro AD, Rich-Edwards JW, Manco-Johnson MJ. Central venous access device infections in children with hemophilia: A comparison of prophylaxis and episodic therapy. Journal of Pediatric Hematology/Oncology 2007; 29(7):458–64.	A5 - Studientyp
7	Jacobsen L, Clausen C, Jans H, Gormsen J. A randomized in vivo trial of 3 factor VIII preparations. Ugeskrift for laeger 1983; 145(10):739–42.	A1 - Indikation
8	Leissinger C, Négrier C, Berntorp E, Windyga J, Serban M, Bülent A et al. A prospective, randomized, and crossover study of an activated prothrombin complex concentrate for secondary prophylaxis in patients with hemophilia A and inhibitors (Pro-FEIBA): Subject demographics and safety data. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2010; 16:31.	A7 - Publikationstyp
9	Leissinger CA, Konkle BA, Antunes SV. Prevention of bleeding in hemophilia patients with high-titer inhibitors. Expert review of hematology 2015; 8(3):375–82.	A7 - Publikationstyp
10	Lentz SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matytsina I, Misgav M et al. Interim results from a large multinational extension trial (guardian™2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(5):e445-e449.	A1 - Indikation
11	Pollmann W, Huppertz-Helmhold S, Board GRPDM. Comparison of prophylaxis and on-demand treatment of hemophilia A patients treated with ReFacto(R). In: Annals of Hematology; 2001. A54 (vol. 80).	A1 - Indikation
12	Rocino A, Biasi R de. Hemofil-M study. Annals of hematology 1994; 68(SUPPL. 3):S55-S57.	A1 - Indikation
13	Seremetis S. Monoclate-P--hemofil-M study. Annals of hematology 1994; 68 Suppl 3:S45-7.	A1 - Indikation
14	Shapiro AD, Santagostino E, Epstein JD, Schroth P, Wong W-Y. Significant improvement in health-related quality of life with prophylaxis in severe hemophilia A: Results from the rAHF-PFM randomized, controlled prophylaxis study. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2011; 9:827.	A7 - Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend. Es wurden keine Dokumente anhand von Volltexten ausgeschlossen.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Zitat	Ausschlussgrund
1	Brackmann HH, Gormsen J. Massive factor-VIII infusion in Haemophiliac with factor-VIII inhibitor, high responder. 1977. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2010; 16(102):2–3.	A4 - Studientyp
2	Carcao MD, Avila L, Leissinger C, Blanchette VS, Aledort L. An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in inhibitor positive children/adults with severe haemophilia. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2017; 23(5):e444-e447.	A3 - Endpunkte
3	Gupta S, Siddiqi A-E-A, Soucie JM, Manco-Johnson M, Kulkarni R, Lane H et al. The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. British journal of haematology 2013; 161(3):424–33.	A1 - Indikation
4	Leissinger C, Gringeri A, Antmen B, Berntorp E, Biasoli C, Carpenter S et al. Anti-inhibitor coagulant complex prophylaxis in hemophilia with inhibitors. The New England journal of medicine 2011; 365(18):1684–92.	A6 - Publikationstyp
5	Nogami K. Bispecific antibody mimicking factor VIII. Thrombosis research 2016; 141 Suppl 2:S34-5.	A6 - Publikationstyp
6	Shima M. New hemophilia treatment employing a bispecific antibody to factors IXa and X. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology 2015; 56(6):623–31.	A6 - Publikationstyp
7	Valentino LA, Carcao M, Mathew P, Leissinger CA, Berntorp E, Blanchette V et al. The application of bypassing-agent prophylaxis in haemophilia A patients with inhibitors: A meeting report. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2009; 15(4):959–65.	A6 - Publikationstyp

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

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Studien 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 Emicizumab

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	9	8	1
WHO ICTRP	16	14	2
EU-CTR	5	4	1
PharmNet.Bund	4	3	1
Summe	Σ=34	Σ=29	Σ=5

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02795767	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors; (NCT02795767, BH29992, 2016-000073-21); [Last Updated: January 18, 2018].	A5
2	NCT02847637	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors; (NCT02847637, BH30071, 2016-000072-17); [Last Updated: January 18, 2018].	A1
3	NCT03020160	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A; (NCT03020160, BO39182, 2016-001094-33); [Last Updated: December 22, 2017].	A5
4	NCT03154437	Genentech Inc.; An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: January 9, 2018].	A5
5	NCT03191799	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT03191799, MO39129, 2016-004366-25); [Last Updated: January 9, 2018].	A5
6	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: January 23, 2018].	A7
7	NCT03361137	Genentech Inc.; Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: January 10, 2018].	A5

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
8	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: January 25, 2018].	A5
WHO ICTRP			
9	EUCTR2016-000072-17-GB	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS; (EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071, NCT02847637); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
10	EUCTR2016-000073-21-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F., Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS; (EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992); [Last Updated: 13 June 2016].	A5
11	EUCTR2016-001094-33-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F., Hoffmann-La Roche Ltd.; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY; (EUCTR2016-001094-33-ES, BO39182); [Last Updated: 21 November 2016].	A5
12	EUCTR2016-004366-25-PT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS; (EUCTR2016-004366-25-PT, MO39129); [Last Updated: 30 October 2017].	A5
13	JPRN-JapicCTI-121934	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Phase 1 study of ACE910 in healthy volunteers and hemophilia A patients; (JPRN-JapicCTI-121934); [Last Updated: 29 January 2018].	A5
14	JPRN-JapicCTI-132195	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Extension study of the Phase 1 study of ACE910 in hemophilia A patients; (JPRN-JapicCTI-132195); [Last Updated: 29 January 2018].	A5
15	JPRN-JapicCTI-152888	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers; (JPRN-JapicCTI-152888); [Last Updated: 29 January 2018].	A1
16	JPRN-JapicCTI-163298	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., F. Hoffmann-La Roche Ltd. ; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-163298); [Last Updated: 29 January 2018].	A5
17	JPRN-JapicCTI-163391	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., F. Hoffmann-La Roche Ltd. ; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A; (JPRN-JapicCTI-163391, NCT03020160); [Last Updated: 29 January 2018].	A5
18	JPRN-JapicCTI-	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO	A1

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
	173710	EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 2 WEEKS AND 4 WEEKS IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS AGED LESS THAN 12 YEARS WITHOUT FVIII INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-173710); [Last Updated: 29 January 2018].	
19	NCT03154437	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Emicizumab in Patients With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: 18 January 2018].	A5
20	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: 29 January 2018].	A7
21	NCT03361137	Genentech, Inc.; A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: 22 January 2018].	A5
22	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Single-Center, Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: 29 January 2018].	A5
EU-CTR			
23	2016-000072-17 - BH30071	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients; (2016-000072-17, BH30071).	A1
24	2016-000073-21 - BH29992	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Weekly Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia a Pedia; (2016-000073-21, BH29992).	A5
25	2016-001094-33 - BO39182	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Multicenter, Open-Label, Phase Iii Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks (Q4w) in Patients with Hemophilia A; (2016-001094-33, BO39182).	A5
26	2016-004366-25 - MO39129	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter Phase Iiib Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia a Patients with Inhibitors; (2016-004366-25, MO39129).	A5
PharmNet.Bund			
27	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Open Label,Phase Iii Clinical Trial to Evaluate Theefficacy, Safety, and Pharmacokineticsof Prophylactic Emicizumab Versus Noprophylaxis in Hemophilia a Patientswithout Inhibitors; (2016-000072-17).	A1
28	2016-000073-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single Arm, Multicenter, Open Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Weekly Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia a Pediatric Patients with	A5

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Inhibitors; (2016-000073-21).	
29	2016-004366-25	Hoffmann-La Roche Ltd; A Single Arm, Multicenter Phase Iiib Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia a Patients with Inhibitors; (2016-004366-25).	A5

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	548	546	2
WHO ICTRP	680	677	3
EU-CTR	198	197	1
PharmNet.Bund	54	54	0
Summe	Σ=1480	Σ=1474	Σ=6

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00000582	National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors; (NCT00000582, 302); [Last Updated: April 27, 2012].	A2
2	NCT00000705	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia; (NCT00000705, ACTG 017, 10993); [Last Updated: August 5, 2014].	A2
3	NCT00001104	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Study of Zidovudine in HIV-Infected Patients Who Have Hemophilia; (NCT00001104, ACTG 036, 11012); [Last Updated: March 16, 2012].	A2
4	NCT00002276	University of Pittsburgh, NIH AIDS Clinical Trials Information Service; The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia; (NCT00002276, 044A); [Last Updated: June 24, 2005].	A2
5	NCT00002386	Merck Sharp & Dohme Corp., NIH AIDS Clinical Trials Information Service; Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia; (NCT00002386, 246J, 065-00); [Last Updated: June 24, 2005].	A2
6	NCT00005304	Baylor College of Medicine, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs; (NCT00005304, 3005, R01HL037951); [Last Updated: December 10, 2015].	A1
7	NCT00005305	University of North Carolina Chapel Hill, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs; (NCT00005305, 3006, R01HL037974); [Last Updated: June 14, 2016].	A1
8	NCT00005309	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs; (NCT00005309, 3012, R01HL043512); [Last Updated: February 9, 2016].	A2
9	NCT00005518	National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors; (NCT00005518, 5038, R01HL061937); [Last Updated: May 13, 2016].	A4
10	NCT00007371	University of North Carolina Chapel Hill, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings; (NCT00007371, 954, R01HL064817); [Last Updated: September 26, 2016].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
11	NCT00037544	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A; (NCT00037544, 3082B1-306); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
12	NCT00037557	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B; (NCT00037557, 3090A1-301); [Last Updated: December 27, 2007].	A1
13	NCT00038909	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A; (NCT00038909, 3082A1-302); [Last Updated: February 8, 2013].	A1
14	NCT00038935	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A; (NCT00038935, 3082B1-305); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
15	NCT00055341	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV; (NCT00055341, 1R01AI049508-01, 5R01AI049508-02); [Last Updated: July 30, 2008].	A2
16	NCT00076557	Avigen, Stanford University, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, University of Washington, The University of Texas Health Science Center Houston, University of Campinas Brazil, Christian Medical College Vellore India, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia; Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B; (NCT00076557, BB IND 9398); [Last Updated: April 4, 2007].	A1
17	NCT00092976	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery; (NCT00092976, 3082A2-401); [Last Updated: December 28, 2007].	A2
18	NCT00093171	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B; (NCT00093171, 3090A1-302); [Last Updated: August 21, 2009].	A1
19	NCT00093210	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B; (NCT00093210, 3090A1-304); [Last Updated: December 5, 2007].	A1
20	NCT00108758	Novo Nordisk A/S; Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia; (NCT00108758, F7HAEM-1505); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
21	NCT00108797	Novo Nordisk A/S; Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds; (NCT00108797, F7HAEM-2068); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
22	NCT00139828	Sanquin; Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® (Human Coagulation Factor IX); (NCT00139828, KB2000.03); [Last Updated: August 30, 2007].	A1
23	NCT00141843	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A; (NCT00141843, 3082B2-310); [Last Updated: April 22, 2008].	
24	NCT00151385	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A; (NCT00151385, 3082A-101342); [Last Updated: June 28, 2012].	A2
25	NCT00156520	University of Rochester; Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis; (NCT00156520, 10504); [Last Updated: April 12, 2010].	A1
26	NCT00157040	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A; (NCT00157040, 060101); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
27	NCT00157053	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901; (NCT00157053, 060102); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
28	NCT00157105	Baxalta now part of Shire, Shire; Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery; (NCT00157105, 069902); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
29	NCT00157157	Baxalta now part of Shire, Shire; Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients; (NCT00157157, 060103); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
30	NCT00162019	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients; (NCT00162019, 040201); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
31	NCT00166309	Skane University Hospital; The FEIBA NovoSeven Comparative Study; (NCT00166309, FENOC); [Last Updated: April 19, 2007].	A4
32	NCT00166387	Skane University Hospital; Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS); (NCT00166387, HIGS); [Last Updated: March 26, 2014].	A2
33	NCT00167973	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use; (NCT00167973, 3090A-101039); [Last Updated: May 26, 2010].	A1
34	NCT00168051	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A; (NCT00168051, 3082A-101711/3082A1-900); [Last Updated: February 8, 2013].	A2
35	NCT00168090	CSL Behring; Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD); (NCT00168090, AP7000/1-4002); [Last Updated: February 11, 2011].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
36	NCT00178607	The University of Texas Health Science Center Houston; Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia; (NCT00178607, Inhibitors); [Last Updated: May 12, 2016].	A2
37	NCT00189982	Baxalta now part of Shire, Shire; Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101; (NCT00189982, 060401); [Last Updated: October 23, 2017].	A5
38	NCT00195221	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B; (NCT00195221, 3090A-101657); [Last Updated: December 5, 2007].	A1
39	NCT00195442	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance; (NCT00195442, 3082A-100690); [Last Updated: February 11, 2011].	A5
40	NCT00207597	Centers for Disease Control and Prevention; Joint Outcome Study; (NCT00207597, CDC-NCBDDD-1455, U27/CCU812106); [Last Updated: September 21, 2005].	A4
41	NCT00212459	New York Presbyterian Hospital; The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs; (NCT00212459, Bleeding Logs); [Last Updated: March 27, 2013].	A2
42	NCT00212472	New York Presbyterian Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust; International Immune Tolerance Study; (NCT00212472, ITI); [Last Updated: December 7, 2009].	A2
43	NCT00213473	University Hospital Rouen; Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study; (NCT00213473, 2001/001/HP); [Last Updated: June 18, 2013].	A1
44	NCT00214734	Baxalta now part of Shire, Baxter BioScience, Shire; ADVATE Post Authorization Safety Surveillance; (NCT00214734, ADVATE PASS); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
45	NCT00231751	Skane University Hospital; The Malmö International Brother Study (MIBS); (NCT00231751, MIBS); [Last Updated: October 4, 2005].	A4
46	NCT00236301	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, French Health Products Safety Agency, FRM, Solvay Pharmaceuticals; Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers; (NCT00236301, P021204); [Last Updated: January 17, 2008].	A1
47	NCT00243386	Baxalta now part of Shire, Shire; Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A; (NCT00243386, 060201); [Last Updated: November 20, 2017].	A1
48	NCT00243659	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (NCT00243659, 3082B2-311); [Last Updated: June 3, 2011].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
49	NCT00244114	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients; (NCT00244114, 3090A1-900, B1821003; 3090A-101795); [Last Updated: February 18, 2013].	A1
50	NCT00245245	Octagen Corporation, Biomeasure Inc Ipsen Group; Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII; (NCT00245245, OBI-1 - 201, NIH Grant 2R44 HL064497-02); [Last Updated: October 4, 2007].	A2
51	NCT00245297	Recoly N.V.; Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes; (NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1); [Last Updated: October 16, 2007].	A1
52	NCT00253669	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, National Cancer Institute (NCI), North American Brain Tumor Consortium; Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for Newly Diagnosed Gliomas; (NCT00253669, NABTT-0307 CDR0000441111, U01CA062475, NABTT-0307, JHOC-NABTT-0307); [Last Updated: May 28, 2012].	A1
53	NCT00279578	University of Aarhus; Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT00279578, 20050184); [Last Updated: November 16, 2006].	A4
54	NCT00281333	Sheba Medical Center; The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients; (NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL); [Last Updated: August 30, 2011].	A2
55	NCT00284193	Sheba Medical Center; Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII; (NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL); [Last Updated: July 27, 2012].	A2
56	NCT00289536	Baxalta now part of Shire, Shire; Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A; (NCT00289536, 060403); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
57	NCT00306670	Georgetown University, Genentech Inc.; Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A; (NCT00306670, U2688); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
58	NCT00323856	Grifols Biologicals Inc.; Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00323856, GBI 04-01); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
59	NCT00324493	Christian Medical College Vellore India; Musculoskeletal Function in Hemophilia; (NCT00324493, MUSFIH2004); [Last Updated: November 30, 2006].	A1
60	NCT00331006	New England Research Institutes, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Genentech Inc.; Rituximab to Treat Severe Hemophilia A; (NCT00331006, 374, U01HL072268, U01HL072274, U01HL072290, U01HL072033, U01HL072291, U01HL072248, U01HL072355, U01HL072283, U01HL072346, U01HL072331); [Last Updated: June 11, 2013].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
61	NCT00340548	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3); (NCT00340548, 999902173, 02-C-N173); [Last Updated: November 17, 2017].	A1
62	NCT00341705	National Cancer Institute (NCI), Multicenter Hemophilia Cohort Study, National Institutes of Health Clinical Center (CC); The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study; (NCT00341705, 999901170, 01-C-N170); [Last Updated: July 2, 2017].	A1
63	NCT00344435	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors; (NCT00344435, 999905160, 05-C-N160); [Last Updated: October 6, 2017].	A2
64	NCT00357656	Baxalta now part of Shire, Shire; Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery; (NCT00357656, 060402); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
65	NCT00364182	Pfizer; Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B; (NCT00364182, 3090A1-400, B1821002); [Last Updated: October 4, 2011].	A1
66	NCT00375323	Medical University of Vienna; Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation; (NCT00375323, NovoSeven 1); [Last Updated: April 20, 2007].	A2
67	NCT00387192	Bio Products Laboratory; A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease; (NCT00387192, 8VWF01); [Last Updated: March 3, 2010].	A1
68	NCT00404300	Bio Products Laboratory; Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery; (NCT00404300, 8VWF03); [Last Updated: March 3, 2010].	A1
69	NCT00423059	Yonsei University; Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy; (NCT00423059, koh01); [Last Updated: March 13, 2007].	A1
70	NCT00475072	Hoffmann-La Roche; A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C; (NCT00475072, ML16814); [Last Updated: November 1, 2016].	A2
71	NCT00484185	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B; (NCT00484185, 3090X1-4403, B1821005); [Last Updated: August 12, 2013].	A1
72	NCT00486278	Novo Nordisk A/S; Haemophilia Patients With Inhibitors Being Treated for Acute Joint Bleeds; (NCT00486278, NN1731-1804, 2006-004879-35, CTI-080612); [Last Updated: March 7, 2017].	A2
73	NCT00507520	University of Toronto; Almond Dose Response Study; (NCT00507520, REB 235U, U of T Protocol #6440); [Last Updated: July 26, 2007].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
74	NCT00511355	Merck Sharp & Dohme Corp.; Effects on Hemostasis, Lipids, Carbohydrate Metabolism, Adrenal & Thyroid Function of the Combined Oral Contraceptive NOMAC-E2 Compared to a COC Containing LNG-EE (292004)(COMPLETED)(P05764); (NCT00511355, P05764, Organon Protocol No. 292004); [Last Updated: April 10, 2017].	A1
75	NCT00515710	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia; LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B; (NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01); [Last Updated: October 5, 2017].	A1
76	NCT00518544	Samsung Medical Center; Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions; (NCT00518544, CRS107-17-1); [Last Updated: August 20, 2007].	A1
77	NCT00543439	Pfizer; Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII; (NCT00543439, 3082B2-313, B1831001, 2006-005575-17); [Last Updated: January 18, 2018].	A1
78	NCT00554632	University of Vermont, University of Vermont Medical Center; Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study; (NCT00554632, 03-168); [Last Updated: November 7, 2007].	A1
79	NCT00555555	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients; (NCT00555555, GBI 07-03); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
80	NCT00571584	Novo Nordisk A/S; High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors; (NCT00571584, F7HEAM-1510); [Last Updated: January 12, 2017].	A1
81	NCT00573118	Tel-Aviv Sourasky Medical Center; Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity; (NCT00573118, FactorVIII); [Last Updated: December 13, 2007].	A1
82	NCT00580424	University of Vermont; The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots; (NCT00580424, 08-002); [Last Updated: June 28, 2010].	A1
83	NCT00581126	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B; (NCT00581126, 3090A-100932); [Last Updated: December 27, 2007].	A1
84	NCT00581438	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain; (NCT00581438, 3082A-102378); [Last Updated: December 27, 2007].	A4
85	NCT00586521	Bayer; BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults); (NCT00586521, 11859, 2005-002757-45); [Last Updated: November 3, 2014].	A1
86	NCT00606060	Bayer; BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries; (NCT00606060, 11486); [Last Updated: April 13, 2010].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
87	NCT00612196	ThromboGenics, BioInvent International AB; A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers; (NCT00612196, TB-402-001); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
88	NCT00612417	ThromboGenics, BioInvent International AB; Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402; (NCT00612417, TB-402-002); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
89	NCT00618579	ThromboGenics, BioInvent International AB; Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin; (NCT00618579, TB-402-003); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
90	NCT00621673	Bayer; Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00621673, 12112); [Last Updated: December 18, 2014].	A2
91	NCT00623480	Bayer; Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment; (NCT00623480, 12800, 2008-000985-21); [Last Updated: November 17, 2014].	A1
92	NCT00623727	Bayer; BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00623727, 12781, 2007-003718-32); [Last Updated: July 15, 2013].	A1
93	NCT00629837	Bayer; Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980; (NCT00629837, 11876, LipLong); [Last Updated: November 18, 2014].	A2
94	NCT00632814	Bayer; Russian Kogenate Pediatric Study; (NCT00632814, 12684, 2014-005253-39); [Last Updated: July 1, 2015].	A1
95	NCT00638001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy; (NCT00638001, READ-LOBET-01); [Last Updated: July 11, 2014].	A1
96	NCT00640289	Children's Hospital of Orange County, CSL Behring; Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate; (NCT00640289, BB-IND5986); [Last Updated: February 11, 2015].	A2
97	NCT00651846	Bayer; Investigate Impact of Yasmin vs Microgynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women; (NCT00651846, 91270, 307286); [Last Updated: December 30, 2014].	A1
98	NCT00666406	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00666406, 060601); [Last Updated: November 22, 2017].	A4
99	NCT00697320	Novo Nordisk A/S; Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany; (NCT00697320, F7HAEM-1921); [Last Updated: December 7, 2016].	A2
100	NCT00703911	Novo Nordisk A/S; Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors; (NCT00703911, F7HAEM-3507); [Last Updated: January 11, 2017].	A2
101	NCT00707772	Baqiyatallah Medical Sciences University, Baqiyatallah Re-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		search Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tehran Hepatitis Center, Guilan Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences; Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection; (NCT00707772, BRCGL-07-03); [Last Updated: September 17, 2009].	
102	NCT00710619	Novo Nordisk A/S; Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX; (NCT00710619, F7HAEM-1965); [Last Updated: November 17, 2016].	A2
103	NCT00716716	Bioverativ Therapeutics Inc., Syntonix Pharmaceuticals Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients; (NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001); [Last Updated: February 28, 2017].	A1
104	NCT00717626	The Hospital for Sick Children; Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A; (NCT00717626, 1000012140); [Last Updated: December 19, 2013].	A1
105	NCT00749476	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX; (NCT00749476, 3090X1-4405); [Last Updated: June 8, 2011].	A1
106	NCT00759655	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age; (NCT00759655, 3082B2-3315, B1831002, 3082B2-3315-WW); [Last Updated: February 7, 2011].	A1
107	NCT00765726	Pfizer; Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings; (NCT00765726, 3082B2-4418, B1831003); [Last Updated: January 20, 2012].	A1
108	NCT00768287	Aptevo BioTherapeutics, Aptevo Therapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B; (NCT00768287, IB1001-01); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
109	NCT00782470	Bayer; Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00782470, 12749); [Last Updated: November 3, 2014].	A4
110	NCT00795743	University of Miami; Coagulation Changes in Trauma Patients; (NCT00795743, 20070692); [Last Updated: May 6, 2014].	A1
111	NCT00797381	Shanghai Public Health Clinical Center, Merck Sharp & Dohme Corp.; Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia; (NCT00797381, CN2009); [Last Updated: November 25, 2008].	A2
112	NCT00798499	AstraZeneca; A Feasibility Study to Collect Data in Patients With Haemophilia; (NCT00798499, D0960M00006); [Last Updated: July 2, 2009].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
113	NCT00816660	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease; (NCT00816660, 070701); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
114	NCT00824798	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Gait Evaluation in Haemophiliac Patients; (NCT00824798, READ-LOBET-02); [Last Updated: July 11, 2014].	A2
115	NCT00835068	Pfizer; Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX; (NCT00835068, 3090X1-4409, B1821007); [Last Updated: September 17, 2014].	A1
116	NCT00837356	Novo Nordisk A/S; Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects; (NCT00837356, NN7008-3522, 2008-002157-21); [Last Updated: February 10, 2017].	A4
117	NCT00839202	Children's Hospital Los Angeles, University of Vermont; Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay; (NCT00839202, CCI-06-0069-CR002); [Last Updated: February 1, 2017].	A1
118	NCT00840086	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects; (NCT00840086, NN7008-3543, 2008-003960-20, 101151); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
119	NCT00842621	St. Jude Children's Research Hospital; Long Term Effects of Erythrocyte Lysis; (NCT00842621, ELYSIS); [Last Updated: June 27, 2016].	A1
120	NCT00853086	Novo Nordisk A/S; Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database; (NCT00853086, F7HAEM-3537, U1111-1130-5940); [Last Updated: November 16, 2016].	A2
121	NCT00864552	Bayer; International PMS Study - KOGENATE Bayer; (NCT00864552, 11145, 12252 - KG0201CH,, 12253 - KG0201BE,, 12256 - KG0201AT,, 12258 - KG0201IT,, 12259 - KG0201GR,, 12260 - KG0201ES,, 12261 - KG0201FR,, 12264 - KG0201SE,, 12266 - KG0201NL); [Last Updated: June 30, 2009].	A2
122	NCT00866606	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects; (NCT00866606, 3090A1-3305, B1821004); [Last Updated: April 5, 2011].	A1
123	NCT00868530	Pfizer; Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects; (NCT00868530, 3082B2-3316, B1831015); [Last Updated: April 5, 2017].	A2
124	NCT00874926	Bayer; EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS; (NCT00874926, 13405, KG0702); [Last Updated: January 29, 2014].	A2
125	NCT00879541	CSL Behring, Parexel; Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A; (NCT00879541, CSLCT-BIO-07-47, 1472); [Last Updated: February 11, 2011].	A1
126	NCT00882778	Novo Nordisk A/S; PROPACT: Retrospective Prophylaxis	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Patient Case Collection; (NCT00882778, F7HAEM-3695); [Last Updated: January 9, 2017].	
127	NCT00884390	Pfizer; Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings; (NCT00884390, 3082B2-4432); [Last Updated: September 1, 2014].	A1
128	NCT00890812	University of Utah, Sheila B. Terry Memorial Research Fund; Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke; (NCT00890812, 14363, ACC: 46499140, IRB: 00014363); [Last Updated: August 4, 2011].	A1
129	NCT00895037	Pfizer; Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF; (NCT00895037, 3082B2-4420, B1831016); [Last Updated: August 29, 2017].	A5
130	NCT00914459	Pfizer; Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients; (NCT00914459, 3082B2-4433, B1831005, 2008-008435-29); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
131	NCT00916032	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00916032, 060801); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
132	NCT00922597	Bayer; Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery; (NCT00922597, 13213, KG0701); [Last Updated: April 20, 2015].	A2
133	NCT00922792	Novo Nordisk A/S; Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B; (NCT00922792, NN7128-3700, 2009-010080-16); [Last Updated: May 13, 2016].	A2
134	NCT00927667	Bayer; Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens; (NCT00927667, 12948, 2009-010147-14); [Last Updated: February 20, 2013].	A4
135	NCT00927992	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain; (NCT00927992, B1831011, 3082B1-4436); [Last Updated: January 30, 2013].	A2
136	NCT00932555	Bayer; EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan; (NCT00932555, 14344, KG0803); [Last Updated: March 14, 2012].	A2
137	NCT00936312	Weill Medical College of Cornell University, Bayer, University Hospital Bonn; Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study; (NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study); [Last Updated: December 10, 2012].	A2
138	NCT00936845	Weill Medical College of Cornell University, CSL Behring, University of Pennsylvania; Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study; (NCT00936845, Females with Hemophilia); [Last Updated: December 10, 2012].	A2
139	NCT00941616	CSL Behring, Parexel; Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, Biostate®, in Subjects With Von Willebrand Disease;	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCT00941616, CSLCT-BIO-08-54, 1481, 2008-004922-18); [Last Updated: October 3, 2017].	
140	NCT00947193	PTC Therapeutics, Genzyme a Sanofi Company; Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B; (NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: November 1, 2011].	A2
141	NCT00950170	Pfizer; Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting; (NCT00950170, 3082B2-4434, B1831006, 2008-008436-93); [Last Updated: December 29, 2016].	A1
142	NCT00951405	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT00951405, NN7128-1907, 2008-006424-54, JapicCTI-090860, U1111-1111-8584); [Last Updated: June 27, 2014].	A2
143	NCT00951873	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers; (NCT00951873, NN7129-3754, 2009-011267-37); [Last Updated: May 13, 2016].	A1
144	NCT00952731	Northwestern University, National Cancer Institute (NCI); 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ; (NCT00952731, NWU07-9-02, NCI-2013-00452, NCI 07-9-02, P30CA060553, N01CN35157); [Last Updated: July 21, 2015].	A1
145	NCT00952822	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection; (NCT00952822, 060702); [Last Updated: November 22, 2017].	A4
146	NCT00956345	Novo Nordisk A/S; Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B; (NCT00956345, NN7999-3639, 2009-011085-28, 090857); [Last Updated: January 20, 2017].	A1
147	NCT00969319	Bayer; Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America; (NCT00969319, 14285, KG0802); [Last Updated: January 19, 2015].	A2
148	NCT00972296	Oregon Health and Science University; Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia; (NCT00972296, DOleson); [Last Updated: April 4, 2017].	A2
149	NCT00979238	St. Jude Children's Research Hospital, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Hemophilia of Georgia Inc., Children's Hospital of Philadelphia; Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B; (NCT00979238, AGT4HB, 5R01HL094396); [Last Updated: July 12, 2017].	A1
150	NCT00984126	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015; (NCT00984126, NN7008-	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		3568, 2008-005945-46, U1111-1111-9377, JapicCTI-101357); [Last Updated: July 27, 2017].	
151	NCT00989196	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00989196, GENA-01); [Last Updated: January 17, 2014].	A1
152	NCT00994929	University of Pittsburgh; Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive; (NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214); [Last Updated: March 2, 2016].	A2
153	NCT00995046	Hospices Civils de Lyon; Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00995046, 2007.482); [Last Updated: May 14, 2013].	A1
154	NCT01000844	University of Colorado Denver, Bayer, Rush University Medical Center, Phoenix Children's Hospital, The University of Texas Health Science Center Houston, Oregon Health and Science University, Emory University, University of Texas Southwestern Medical Center, Palmetto Health, Indiana University School of Medicine, Intermountain Health Care Inc., Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago; Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency; (NCT01000844, 01-0436); [Last Updated: June 26, 2017].	A4
155	NCT01027364	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B; (NCT01027364, 998HB102, 2009-014295-21); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
156	NCT01027377	Bioverativ Therapeutics Inc.; Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01027377, 998HA101); [Last Updated: February 28, 2017].	A1
157	NCT01029340	Bayer; Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A; (NCT01029340, 12954, 2009-012149-43); [Last Updated: November 28, 2016].	A1
158	NCT01029808	Sahlgrenska University Hospital Sweden; Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B; (NCT01029808, VGAO002); [Last Updated: October 19, 2016].	A4
159	NCT01034904	CSL Behring; Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A; (NCT01034904, CE1250_5002_CA); [Last Updated: December 10, 2013].	A1
160	NCT01051076	City of Hope Medical Center, Charta Fondazione, Grifols Biologicals Inc., CSL Behring, Biotest Pharmaceuticals Corporation, Grifols Therapeutics Inc.; Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced); (NCT01051076, 06200, 2008-007019-33); [Last Updated: April 11, 2017].	A2
161	NCT01051544	City of Hope Medical Center, Charta Fondazione, Grifols Biologicals Inc., CSL Behring, Biotest Pharmaceuticals Corporation, Grifols Therapeutics Inc.; Study of First TIME Immunotolerance Induction in Severe Hemophilia A Patients With Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison With	A5

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		FVIII Concentrates With or Without Von Willebrand Factor - RES.I.S.T. Naive; (NCT01051544, 06201, 2008-007016-15); [Last Updated: April 11, 2017].	
162	NCT01053715	CSL Behring; Quality of Life Study of Helixate NexGen; (NCT01053715, CE1250_5002_EU, 1501); [Last Updated: March 20, 2015].	A1
163	NCT01064284	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Sintesi Research Srl; Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers; (NCT01064284, ABB - 09 - 001, 2009-011186-88); [Last Updated: August 25, 2017].	A1
164	NCT01085344	The Hospital for Sick Children; Canadian Hemophilia Prophylaxis Study; (NCT01085344, 0019970022); [Last Updated: June 8, 2015].	A1
165	NCT01090206	Virginia Commonwealth University, CSL Behring; Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia; (NCT01090206, PT 104212); [Last Updated: April 29, 2016].	A2
166	NCT01105546	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors; (NCT01105546, ENJOIH 01, IND 14503); [Last Updated: April 8, 2013].	A2
167	NCT01125813	Octapharma; Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A; (NCT01125813, GENA-08); [Last Updated: September 11, 2017].	A1
168	NCT01128881	Baxalta now part of Shire, Shire; IMMUNINE Pre-Treatment Study; (NCT01128881, 050901, 2009-016719-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
169	NCT01138501	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A; (NCT01138501, NN7008-3545, U1111-1113-7182, 2009-016383-36); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
170	NCT01159587	Bayer; Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report; (NCT01159587, 11856); [Last Updated: April 13, 2011].	A1
171	NCT01174446	Baxalta now part of Shire, Shire; Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients; (NCT01174446, 250901, 2009-016720-31); [Last Updated: November 24, 2017].	A1
172	NCT01178294	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A; (NCT01178294, OBI-1-301); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
173	NCT01181128	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01181128, 997HA301); [Last Updated: August 18, 2017].	A1
174	NCT01184820	Bayer; Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration; (NCT01184820, 13401); [Last Updated: November 3, 2014].	A4

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
175	NCT01191372	Baxalta now part of Shire, Shire; First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients; (NCT01191372, ARC19499-001, 2010-020373-17, 271101); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
176	NCT01205724	Novo Nordisk A/S; Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A; (NCT01205724, NN7088-3776, 2010-018520-68, U1111-1116-2043, JapicCTI-101293); [Last Updated: February 10, 2017].	A4
177	NCT01213446	CSL Behring, Parexel; Study of Biostate® in Children With Von Willebrand Disease; (NCT01213446, CSLCT-BIO-08-52, 2009-017753-34, 1494); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
178	NCT01217255	The Hospital for Sick Children; Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World; (NCT01217255, 1000020214); [Last Updated: December 19, 2013].	A2
179	NCT01220141	Novo Nordisk A/S; Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01220141, NN7025-3601, U1111-1116-2012); [Last Updated: April 16, 2015].	A2
180	NCT01224808	CSL Behring; Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT01224808, CSLCT-BIO-09-64, 2009-017301-11, 1498); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
181	NCT01228669	Novo Nordisk A/S; Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B; (NCT01228669, NN7415-3813, 2010-020465-24, U1111-1116-2356); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
182	NCT01229007	CSL Behring, Parexel; Study of Biostate® in Children With Hemophilia A; (NCT01229007, CSLCT-BIO-08-53, 2009-015112-18, 1495); [Last Updated: August 24, 2017].	A1
183	NCT01232634	The Hospital for Sick Children, University of Sao Paulo, Federal University of São Paulo, University of Campinas Brazil, Baxter Healthcare Corporation; Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles; (NCT01232634, 1000010841); [Last Updated: November 9, 2016].	A1
184	NCT01233258	Bayer; A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01233258, 14319, 2009-012150-20); [Last Updated: November 28, 2016].	A1
185	NCT01233440	CSL Behring; Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B; (NCT01233440, CSL654_2001, 1508, 2010-018477-38); [Last Updated: January 31, 2012].	A1
186	NCT01234545	Novo Nordisk A/S; Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors; (NCT01234545, F7HAEM-3850, U1111-1116-2488); [Last Updated: November 14, 2014].	A2
187	NCT01238367	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A:	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		An Extension to Trial NN7008-3543; (NCT01238367, NN7008-3600, U1111-1117-1286, JapicCTI-101346); [Last Updated: February 10, 2017].	
188	NCT01252186	Teva Women's Health, Teva Pharmaceutical Industries; A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women; (NCT01252186, PSE-HSP-203, 2010-023215-34); [Last Updated: March 13, 2015].	A1
189	NCT01260350	Gilead Sciences; Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3; (NCT01260350, P7977-0523, Medsafe); [Last Updated: November 17, 2014].	A1
190	NCT01271868	Aptevo BioTherapeutics, Aptevo Therapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01271868, IB1001-02); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
191	NCT01272206	Novo Nordisk A/S; Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects; (NCT01272206, NN7128-3729, 2010-021286-67, U1111-1118-0208); [Last Updated: August 20, 2014].	A1
192	NCT01285089	Novo Nordisk A/S; Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia; (NCT01285089, F7HAEM-3856, U1111-1114-8926); [Last Updated: January 30, 2014].	A2
193	NCT01286779	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 (rFIX) Continuation Study; (NCT01286779, 251001, 2010-022726-33); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
194	NCT01288391	Novo Nordisk A/S; Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients; (NCT01288391, NN7128-3840, 2010-021127-28, U1111-1118-6995, JapicCTI-111455); [Last Updated: May 13, 2016].	A2
195	NCT01291004	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc., Teva Pharmaceutical Industries; A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives; (NCT01291004, DSG-OI-101); [Last Updated: August 21, 2013].	A1
196	NCT01303900	UMC Utrecht; Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia; (NCT01303900, CVD study 1); [Last Updated: February 25, 2011].	A1
197	NCT01311648	Bayer; BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial; (NCT01311648, 13400, 2010-021781-29); [Last Updated: January 9, 2018].	A1
198	NCT01318707	Georgetown University; Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study; (NCT01318707, BiomarkersHemA); [Last Updated: July 24, 2012].	A2
199	NCT01322620	Novo Nordisk A/S; Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia; (NCT01322620, F7HAEM-3911, U1111-1119-7128); [Last Updated: February 23, 2017].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
200	NCT01333111	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients; (NCT01333111, NN7999-3747, 2010-023069-24, U1111-1119-6415, JapicCTI-111644); [Last Updated: July 28, 2017].	A1
201	NCT01335061	Pfizer; Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B; (NCT01335061, B1821010, 3090A1-3306, 2011-000520-15); [Last Updated: June 8, 2015].	A1
202	NCT01341912	Octapharma; Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs); (NCT01341912, GENA-11); [Last Updated: February 3, 2014].	A1
203	NCT01361126	CSL Behring; A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B; (NCT01361126, CSL654_2004, 2010-023793-39); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
204	NCT01365520	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A; (NCT01365520, NN7008-3893, 2010-023921-39, U1111-1118-2228); [Last Updated: February 10, 2017].	A2
205	NCT01376700	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH, Shire; Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study; (NCT01376700, 061002, 2011-000410-18); [Last Updated: November 22, 2017].	A2
206	NCT01386268	Bayer; Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance; (NCT01386268, 14927, KG0910KR); [Last Updated: August 21, 2014].	A5
207	NCT01386528	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B; (NCT01386528, NN7999-3773, 2010-023070-40, U1111-1121-4554); [Last Updated: August 23, 2017].	A1
208	NCT01388491	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc., Teva Pharmaceutical Industries; A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women; (NCT01388491, DSG-HSP-201); [Last Updated: April 7, 2017].	A1
209	NCT01392547	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Patients With Congenital Haemophilia and Inhibitors; (NCT01392547, NN1731-3562, 2010-023803-92, U1111-1118-2228, JapicCTI-111595); [Last Updated: May 15, 2017].	A2
210	NCT01395810	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773; (NCT01395810, NN7999-3775, 2010-023072-17, U1111-1121-5408, JapicCTI-121812); [Last Updated: February 23, 2017].	A1
211	NCT01403740	Turkish Society of Hematology; Turkish Acquired Haemophilia Registry; (NCT01403740, 2011/HEM/001); [Last Updated: July 27, 2011].	A1
212	NCT01405742	University of Pittsburgh, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hemophilia Adult Prophylaxis Study:	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Factor VIII in Severe Hemophilia A; (NCT01405742, PRO10020178, R34HL105870-01A1); [Last Updated: October 7, 2016].	
213	NCT01410227	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD); (NCT01410227, 071001, 2010-024108-84); [Last Updated: November 21, 2017].	A1
214	NCT01425723	Bioverativ Therapeutics Inc.; Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B; (NCT01425723, 9HB01EXT, 2011-003075-11); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
215	NCT01434511	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A; (NCT01434511, OBI-1-302); [Last Updated: November 24, 2017].	A7
216	NCT01436825	Bayer; Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients; (NCT01436825, 15453, KG110FR); [Last Updated: August 10, 2015].	A2
217	NCT01439971	Catalyst Biosciences; Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia; (NCT01439971, B3051001, 2011-002170-23); [Last Updated: May 12, 2017].	A2
218	NCT01440946	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B; (NCT01440946, 9HB02PED, 2011-003076-36); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
219	NCT01445197	CSL Behring; Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development; (NCT01445197, CSLCT-BIO-10-67, 2010-020113-85); [Last Updated: October 3, 2017].	A2
220	NCT01454739	Bioverativ Therapeutics Inc.; Long-Term Safety and Efficacy of rFVIIIFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A; (NCT01454739, 8HA01EXT, 2011-003072-37); [Last Updated: December 25, 2017].	A1
221	NCT01458106	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A; (NCT01458106, 8HA02PED, 2011-003073-28); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
222	NCT01460147	Baxalta now part of Shire, Shire; Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia; (NCT01460147, 001001); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
223	NCT01467427	Novo Nordisk A/S; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B; (NCT01467427, NN7999-3774, 2011-000826-31, U1111-1119-5013, JapicCTI-121877); [Last	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Updated: December 21, 2017].	
224	NCT01477437	The Hospital for Sick Children; Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia; (NCT01477437, 1000023483); [Last Updated: January 3, 2018].	A1
225	NCT01480180	Novo Nordisk A/S; Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A; (NCT01480180, NN7088-3859, U1111-1119-7416, 2011-001142-15, JapicCTI-121749); [Last Updated: November 8, 2017].	A1
226	NCT01486927	CSL Behring; An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01486927, CSL627_1001, 2011-002393-23); [Last Updated: August 9, 2016].	A1
227	NCT01488994	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 Pediatric Study; (NCT01488994, 251101, 2011-002437-19); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
228	NCT01489111	Novo Nordisk A/S; Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A; (NCT01489111, NN7088-3860, U1111-1119-7326, 2011-001144-30, 132215); [Last Updated: November 29, 2017].	A2
229	NCT01493778	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A; (NCT01493778, NN7008-3809, U1111-1119-6116, 2011-001033-16, P/50/2010, JapicCTI-142544, CTR20150455); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
230	NCT01496274	CSL Behring; A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B; (NCT01496274, CSL654_3001, 2011-002415-28); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
231	NCT01503567	Novo Nordisk A/S; Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries; (NCT01503567, HAEM-3971, U1111-1124-6665); [Last Updated: January 18, 2017].	A2
232	NCT01505946	Grifols Italia S.p.A, Thrombinoscope; Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors; (NCT01505946, PredicTGA, 373); [Last Updated: June 17, 2013].	A4
233	NCT01507896	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients; (NCT01507896, 251002, 2011-000413-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
234	NCT01510418	Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital; Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B; (NCT01510418, 10-343); [Last Updated: August 3, 2016].	A2
235	NCT01524653	University of Vermont; Detecting the Impact of Statin Thera-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		py On Lowering Risk of Venous Thrombo-Embolic Events (DISOLVE); (NCT01524653, VCC 1110); [Last Updated: December 5, 2017].	
236	NCT01541527	University Hospital Montpellier, Hôpital de la Timone, University Hospital Clermont-Ferrand, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, University Hospital Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes; Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization; (NCT01541527, UF 8844); [Last Updated: December 31, 2014].	A2
237	NCT01555749	Novo Nordisk A/S; Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects; (NCT01555749, NN7415-3981, 2011-004575-36, U1111-1124-5137); [Last Updated: February 27, 2017].	A1
238	NCT01561391	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery; (NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA); [Last Updated: January 12, 2017].	A1
239	NCT01561417	Novo Nordisk A/S; Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects; (NCT01561417, NN1007-1744, 2005-005379-14); [Last Updated: January 19, 2017].	A1
240	NCT01561924	Novo Nordisk A/S; Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography; (NCT01561924, F7HAEM-1675); [Last Updated: November 23, 2016].	A4
241	NCT01562457	Novo Nordisk A/S; Intra-subject Variability Following Administrations of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients in a Non-bleeding State; (NCT01562457, NN1731-1668, 2005-000891-42); [Last Updated: May 12, 2016].	A2
242	NCT01562587	Novo Nordisk A/S; Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State; (NCT01562587, F7HAEM-1503); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
243	NCT01563471	Novo Nordisk A/S; Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers; (NCT01563471, F7LIVER-1465); [Last Updated: January 13, 2017].	A1
244	NCT01568580	Green Cross Corporation; Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A; (NCT01568580, GC8AIII); [Last Updated: April 2, 2012].	A1
245	NCT01571934	Emory University, National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery; (NCT01571934, IRB00046800, 5K23HL105785, PASs); [Last Updated: April 26, 2017].	A1
246	NCT01579903	Pfizer; Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC); (NCT01579903, B1831077); [Last Updated: February 8, 2013].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
247	NCT01579955	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice; (NCT01579955, F7-1947); [Last Updated: February 24, 2017].	A2
248	NCT01579968	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery; (NCT01579968, F7-1948); [Last Updated: February 24, 2017].	A1
249	NCT01580293	Bayer; A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A; (NCT01580293, 13024, 2011-005210-11); [Last Updated: December 20, 2017].	A1
250	NCT01586936	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors; (NCT01586936, F7-1949); [Last Updated: February 27, 2017].	A2
251	NCT01589848	Universidad del Azuay; Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador; (NCT01589848, 001, UAzuay); [Last Updated: July 3, 2013].	A2
252	NCT01599819	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH, Shire; BAX 855 Dose-Escalation Safety Study; (NCT01599819, 261101, 2011-002011-28); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
253	NCT01613794	Leiden University Medical Center, Netherlands Heart Foundation; Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis; (NCT01613794, 2011T012, 2012-000223-41); [Last Updated: January 16, 2017].	A1
254	NCT01619046	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01619046, GreenGeneF_P3); [Last Updated: July 3, 2014].	A1
255	NCT01620801	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pittsburgh, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia, St. James's Hospital Ireland; Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector; (NCT01620801, AAV8-hFIX19-101); [Last Updated: September 29, 2017].	A1
256	NCT01623960	Turkish Society of Hematology; Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey; (NCT01623960, THD-HAEM-QoL); [Last Updated: June 20, 2012].	A2
257	NCT01625390	Bayer; A Phase 2/ 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BAY86-6150; (NCT01625390, 15534, 2011-000323-33, U1111-1133-2156); [Last Updated: July 1, 2015].	A2
258	NCT01626105	Victor J Marder M.D., Baxter Healthcare Corporation, Los Angeles Orthopaedic Hospital; Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia; (NCT01626105, PPTIH No. 1); [Last Updated: July 26, 2012].	A1
259	NCT01631942	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Sub-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		jects; (NCT01631942, NN7415-3986, 2011-005757-32, U1111-1126-0327); [Last Updated: February 10, 2017].	
260	NCT01649479	Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes; Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome; (NCT01649479, PHRC-I/2012/FC-01, 2012-A00705-38); [Last Updated: March 25, 2015].	A1
261	NCT01652027	The University of Texas Health Science Center Houston, Rho Inc., Baxter Healthcare Corporation; Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study; (NCT01652027, HSC-MS-11-0202); [Last Updated: November 1, 2017].	A2
262	NCT01653639	Bayer; Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222; (NCT01653639, 15495, 2012-001045-40); [Last Updated: January 10, 2014].	A4
263	NCT01653808	Nipro Europe N.V.; In Vivo Evaluation of the Nipro Elisio™ Dialyzer; (NCT01653808, Nipro-Elisio 210H); [Last Updated: September 14, 2012].	A1
264	NCT01662531	CSL Behring; A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B; (NCT01662531, CSL654_3002, 2011-006032-23); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
265	NCT01687608	Baxalta now part of Shire, Shire; Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B; (NCT01687608, AskBio009-101); [Last Updated: November 8, 2017].	A1
266	NCT01692925	Novo Nordisk A/S; Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A; (NCT01692925, NN7008-4015, 2012-001444-21, U1111-1129-1517); [Last Updated: February 10, 2017].	A4
267	NCT01704521	Kenneth Sherman, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Genentech Inc., University of Cincinnati; Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia; (NCT01704521, 12053004, R34HL109334); [Last Updated: April 6, 2015].	A1
268	NCT01708564	rEVO Biologics; A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B; (NCT01708564, GTC-FVIIa-005-11, 2012-002285-13); [Last Updated: July 30, 2013].	A2
269	NCT01712438	Octapharma; Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients; (NCT01712438, GENA-05, 2012-002554-23); [Last Updated: November 30, 2017].	A1
270	NCT01731600	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01731600, NN7088-3885, U1111-1129-6009, 2012-001711-23, Japic-CTI-132214); [Last Updated: October 31, 2017].	A1
271	NCT01736475	Baxalta now part of Shire, Shire; Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study); (NCT01736475, 261201,	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		2012-003599-38); [Last Updated: November 24, 2017].	
272	NCT01748201	University of Sao Paulo General Hospital; Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT01748201, 0199/11); [Last Updated: September 10, 2013].	A2
273	NCT01757405	Baxalta now part of Shire, Shire; Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen; (NCT01757405, 021101, 2011-006294-26); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
274	NCT01775618	Bayer; Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A; (NCT01775618, 15912, 2012-004434-42); [Last Updated: December 15, 2017].	A1
275	NCT01790828	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A; (NCT01790828, B1831078); [Last Updated: August 17, 2015].	A5
276	NCT01796561	University of Reading, Massey University; The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight Prehypertensives; (NCT01796561, OLE chronic study); [Last Updated: October 11, 2013].	A1
277	NCT01800435	Oslo University Hospital; A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor; (NCT01800435, EudraCTnr. 2010-022668-11, 2010-022668-11); [Last Updated: March 1, 2013].	A2
278	NCT01808911	University Hospital Rouen; Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study); (NCT01808911, 2011/090/HP); [Last Updated: November 21, 2016].	A1
279	NCT01810666	Bayer; Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A; (NCT01810666, 16287, 2014-001362-10); [Last Updated: May 19, 2015].	A1
280	NCT01811875	Bio Products Laboratory; Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic OptivateTreatment in Subjects With Severe Haemophilia A; (NCT01811875, 8VWF07); [Last Updated: January 19, 2018].	A1
281	NCT01817868	Bayer; Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients; (NCT01817868, 16368, KG1210TR); [Last Updated: December 13, 2017].	A1
282	NCT01830712	Novo Nordisk A/S; A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors; (NCT01830712, F7HAEM-3864, U1111-1114-9206); [Last Updated: April 15, 2014].	A2
283	NCT01856751	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepicę i Skazy Krwotoczne Thrombus; Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa;	A4

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCT01856751, TGA-TEM); [Last Updated: December 18, 2015].	
284	NCT01863758	Octapharma; Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01863758, GENA-21); [Last Updated: January 22, 2015].	A1
285	NCT01905748	HaEmek Medical Center Israel; Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine; (NCT01905748, 0040-09-EMC); [Last Updated: August 9, 2017].	A1
286	NCT01913405	Shire; Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures; (NCT01913405, 261204); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
287	NCT01921855	Bayer; Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors; (NCT01921855, 13787, 2008-000117-29); [Last Updated: August 21, 2014].	A2
288	NCT01945593	Baxalta now part of Shire, Shire; Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A; (NCT01945593, 261302, 2013-002236-24); [Last Updated: November 8, 2017].	A1
289	NCT01949792	Novo Nordisk A/S; A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors; (NCT01949792, NN7777-4086, 2013-000040-26, U1111-1138-2521); [Last Updated: November 14, 2014].	A1
290	NCT01959555	Novo Nordisk A/S; Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain; (NCT01959555, HAEM-4076, U1111-1136-7052, NOV-HEM-2013-01); [Last Updated: November 30, 2015].	A2
291	NCT01959919	Pfizer; Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO; (NCT01959919, B1831081); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
292	NCT01968655	Baxalta now part of Shire, Shire; Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01968655, OBI-1-301a); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
293	NCT01988532	Novo Nordisk A/S; Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia; (NCT01988532, HAEM-4073, U1111-1138-3464); [Last Updated: January 18, 2017].	A2
294	NCT01992549	Octapharma; Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII; (NCT01992549, GENA-15); [Last Updated: November 30, 2017].	A4
295	NCT02018393	Hospital Universitario La Paz; Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors; (NCT02018393, PI-1405); [Last Updated: December 23, 2013].	A4
296	NCT02020369	rEVO Biologics, Laboratoire français de Fractionnement et	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		de Biotechnologies; Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT02020369, RB-FVIIa-006-13); [Last Updated: June 14, 2017].	
297	NCT02027779	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group; Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3); [Last Updated: January 6, 2014].	A1
298	NCT02035384	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A; (NCT02035384, NN7008-3553, U1111-1126-0353, ENCEPP/SDPP/5501); [Last Updated: November 27, 2017].	A1
299	NCT02035605	Alnylam Pharmaceuticals; A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients; (NCT02035605, ALN-AT3SC-001); [Last Updated: September 6, 2017].	A2
300	NCT02048111	Cangene Corporation; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B; (NCT02048111, IB1001-04); [Last Updated: August 23, 2016].	A1
301	NCT02049099	Swedish Orphan Biovitrum; A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care; (NCT02049099, Sobi.HAEM89-001); [Last Updated: March 14, 2016].	A1
302	NCT02053792	CSL Behring; A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B; (NCT02053792, CSL654_3003, 2012-005489-37); [Last Updated: January 15, 2018].	A1
303	NCT02061033	Karolinska University Hospital, The Swedish Society of Medicine, Karolinska Institutet; Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease; (NCT02061033, GHMJA2014); [Last Updated: August 31, 2016].	A4
304	NCT02061072	McMaster University, Canadian Hemophilia Society; Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1; (NCT02061072, 13-351-D); [Last Updated: March 21, 2016].	A1
305	NCT02069457	Jia Ji-Dong, Beijing Friendship Hospital; Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis; (NCT02069457, BJFH20140220); [Last Updated: July 28, 2015].	A1
306	NCT02078427	Baxalta now part of Shire, Shire; ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD); (NCT02078427, 061001); [Last Updated: December 21, 2017].	A5
307	NCT02083965	Bioverativ Therapeutics Inc.; Pharmacokinetics of rFVIIIFc at Two Vial Strengths; (NCT02083965, 997HA307, 2013-003013-18); [Last Updated: June 20, 2017].	A1
308	NCT02084810	Novo Nordisk A/S; Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects; (NCT02084810, NN7777-4087, 2013-003163-63, U1111-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		1145-6620); [Last Updated: March 26, 2014].	
309	NCT02093065	Boston Children's Hospital, Baxter Healthcare Corporation; Platelet Function in Patients With Hemophilia A; (NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A); [Last Updated: August 25, 2017].	A2
310	NCT02093741	Baxalta now part of Shire, Shire; ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS); (NCT02093741, 061101); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
311	NCT02093897	CSL Behring; Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A; (NCT02093897, CSL627_3002, 2012-001336-65); [Last Updated: January 27, 2017].	A1
312	NCT02108132	Cairo University, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences; Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia; (NCT02108132, SC-HEM); [Last Updated: April 9, 2014].	A2
313	NCT02116855	Beijing Children's Hospital; Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children; (NCT02116855, BCH-20140415); [Last Updated: April 17, 2014].	A2
314	NCT02137850	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A; (NCT02137850, NN7088-3908, 2013-004025-88, U1111-1148-1897, REec-2014-0898, JapicCTI-142577); [Last Updated: September 29, 2016].	A1
315	NCT02141074	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B; (NCT02141074, NN7999-3895, 2012-004867-38, U1111-1135-9557, JapicCTI-142611, NL53683.091.15); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
316	NCT02165462	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Bilateral Deficit Phenomenon in Patients With Haemophilic Arthropathy; (NCT02165462, PROPRIO-HE); [Last Updated: July 28, 2016].	A4
317	NCT02165592	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia; (NCT02165592, UCAM-2); [Last Updated: October 8, 2015].	A4
318	NCT02170402	Baxalta now part of Shire, Shire; China ADVATE PTP Study; (NCT02170402, 061301); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
319	NCT02172950	CSL Behring; An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02172950, CSL627_3001, 2013-003262-13); [Last Updated: January 15, 2018].	A1
320	NCT02189733	Ablynx; Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab; (NCT02189733, ALX0681-C102, 2014-001294-13); [Last Updated: November 14, 2014].	A1
321	NCT02190149	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Prophylaxis, ACtivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS;	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCT02190149, 061302); [Last Updated: October 23, 2017].	
322	NCT02191436	ANA TORRES-ORTUÑO, Pfizer, Universidad de Murcia; Adherence to Treatment in Hemophilia; (NCT02191436, ADHERENCE, ADHE); [Last Updated: October 20, 2015].	A5
323	NCT02196207	Margaret Ragni, University of Pittsburgh; Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial; (NCT02196207, PRO14020038); [Last Updated: January 17, 2018].	A1
324	NCT02197611	Universidad de Murcia; Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia; (NCT02197611, Haemo Adhaesione, Haemo-Adhaesione); [Last Updated: October 20, 2015].	A4
325	NCT02198014	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee; (NCT02198014, ARTHROPATHY, ARTHROPAT); [Last Updated: July 23, 2014].	A2
326	NCT02198040	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow; (NCT02198040, ELBOW); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
327	NCT02198430	Universidad de Murcia; Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia; (NCT02198430, Hemo-HOLISTIC, HOLISTIC); [Last Updated: October 20, 2016].	A2
328	NCT02199639	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili; (NCT02199639, ibHEro); [Last Updated: April 30, 2015].	A2
329	NCT02199717	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society; An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia; (NCT02199717, 1000039947); [Last Updated: December 14, 2016].	A2
330	NCT02207218	Novo Nordisk A/S; To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan; (NCT02207218, NN7008-4105, U1111-1144-8212); [Last Updated: June 8, 2017].	A5
331	NCT02207894	Haemophilia Centre Rhine Main, University of Bonn, Malmö University, University Hospital Paris, Hospital Louis Pradel Haematology Department Lyon, Department of Hematology CHU Montpellier, Octapharma Molecular Biochemistry Berlin; A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI; (NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005); [Last Updated: May 31, 2017].	A2
332	NCT02210091	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 Pediatric Study; (NCT02210091, 261202, 2014-000742-30); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
333	NCT02213250	Pfizer; An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT02213250, B1821048, 2015-003027-61); [Last Updated: July 25, 2016].	A1
334	NCT02225483	CancerCare Manitoba, The Hospital for Sick Children, Novo Nordisk A/S; Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function; (NCT02225483, H2013:304); [Last Updated: February 3,	A4

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		2017].	
335	NCT02229331	Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait; (NCT02229331, 3DMKFM_haemo1); [Last Updated: September 1, 2014].	A4
336	NCT02231944	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients; (NCT02231944, R9VFSE); [Last Updated: September 4, 2014].	A1
337	NCT02234310	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B; (NCT02234310, 998HB303, 2013-003629-27); [Last Updated: January 10, 2018].	A1
338	NCT02234323	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIIIFc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A; (NCT02234323, 997HA306, 2013-005512-10); [Last Updated: October 16, 2017].	A1
339	NCT02241694	Novo Nordisk A/S; To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives; (NCT02241694, F7HAEM-4146, U1111-1147-4202); [Last Updated: July 10, 2015].	A2
340	NCT02246868	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients; (NCT02246868, 8VWFSE); [Last Updated: September 23, 2014].	A1
341	NCT02246881	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Haemophilia A; (NCT02246881, 8VWFPK); [Last Updated: September 23, 2014].	A4
342	NCT02246894	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A; (NCT02246894, 8VWF05); [Last Updated: September 23, 2014].	A1
343	NCT02250482	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery; (NCT02250482, 8VWF02); [Last Updated: September 26, 2014].	A2
344	NCT02250508	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate P® in Patients With Von Willebrand Disease; (NCT02250508, 8VWF04); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
345	NCT02250560	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery; (NCT02250560, R9VFCIMS); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
346	NCT02250573	Bio Products Laboratory; An Open-study to Investigate the	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery; (NCT02250573, R9VFSUR); [Last Updated: September 26, 2014].	
347	NCT02253693	University of Valencia, Baxter Healthcare Corporation; Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry; (NCT02253693, H14-23641); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
348	NCT02256917	Octapharma; Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02256917, GENA-21B); [Last Updated: August 14, 2017].	A1
349	NCT02263066	Bayer; Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFⅧ Contained Regular Prophylaxis; (NCT02263066, 17653); [Last Updated: July 17, 2015].	A1
350	NCT02263456	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B; (NCT02263456, RP9VFPK); [Last Updated: October 13, 2014].	A1
351	NCT02263469	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years; (NCT02263469, R9VF03); [Last Updated: October 13, 2014].	A1
352	NCT02279199	Oregon Health and Science University; Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM); (NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia); [Last Updated: April 5, 2017].	A2
353	NCT02280265	Nanjing Medical University; Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A; (NCT02280265, Prophylaxis201407008-1); [Last Updated: October 31, 2014].	A2
354	NCT02282410	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02282410, 2014-053-01); [Last Updated: November 4, 2014].	A2
355	NCT02283268	Baxalta now part of Shire, Shire; Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery; (NCT02283268, 071101, 2014-003575-38); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
356	NCT02284789	Bayer; Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation; (NCT02284789, 17819); [Last Updated: December 3, 2015].	A4
357	NCT02300519	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer, Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne; Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case; (NCT02300519, 1408185, 2014-A01734-43); [Last Updated: August 13, 2015].	A4
358	NCT02306694	Oregon Health and Science University, Baxter Healthcare Corporation; Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A; (NCT02306694, e11104); [Last Updated: September 28, 2016].	A4

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
359	NCT02314325	St. James's Hospital Ireland, Baxter BioScience; Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens; (NCT02314325, 2013-003240-23); [Last Updated: December 11, 2014].	A3
360	NCT02319070	Bayer; 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece; (NCT02319070, 17493, KG1411GR); [Last Updated: January 24, 2018].	A1
361	NCT02324517	Sheba Medical Center; Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders; (NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL); [Last Updated: December 24, 2014].	A2
362	NCT02336178	Pfizer; Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China; (NCT02336178, B1821052, 2016-000765-22); [Last Updated: May 4, 2017].	A1
363	NCT02343406	AbbVie, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas; (NCT02343406, M14-483, 2014-004438-24, EORTC 1410-BTG); [Last Updated: November 29, 2017].	A1
364	NCT02362581	Chulalongkorn University; Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02362581, 3125055); [Last Updated: February 13, 2015].	A1
365	NCT02389205	Tri-Service General Hospital; The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia; (NCT02389205, TSGH-105-165); [Last Updated: March 19, 2015].	A2
366	NCT02392156	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes; (NCT02392156, 997HA401); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
367	NCT02396342	UniQure Biopharma B.V., Chiesi Farmaceutici S.p.A.; Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B; (NCT02396342, CT-AMT-060-01); [Last Updated: February 3, 2017].	A1
368	NCT02396862	Bayer; Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment; (NCT02396862, 17285, KG1301); [Last Updated: December 25, 2017].	A5
369	NCT02402829	Children's Mercy Hospital Kansas City; A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture; (NCT02402829, 14040182); [Last Updated: March 30, 2015].	A2
370	NCT02418793	Opko Biologics; A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B; (NCT02418793, CP-5-001); [Last Updated: September 14, 2016].	A2
371	NCT02433782	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT02433782, He-Fascial); [Last Updated: October 14, 2015].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
372	NCT02448680	LFB USA Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa; (NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14); [Last Updated: January 25, 2017].	A2
373	NCT02453542	Karolinska Institutet; Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors; (NCT02453542, 202100-2973); [Last Updated: March 22, 2017].	A4
374	NCT02460458	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Sintesi Research Srl; Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study; (NCT02460458, ABB-11-01); [Last Updated: May 19, 2016].	A1
375	NCT02461992	Pfizer; Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT02461992, B1831082, 2015-003685-88); [Last Updated: September 7, 2016].	A2
376	NCT02472665	Instituto Grifols S.A., Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Fanhdi®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease; (NCT02472665, IG1005); [Last Updated: August 2, 2017].	A1
377	NCT02476942	Hoffmann-La Roche; A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment; (NCT02476942, BH29768); [Last Updated: May 30, 2017].	A5
378	NCT02479087	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Sintesi Research Srl; Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients; (NCT02479087, FCG-CNS-001); [Last Updated: June 23, 2015].	A2
379	NCT02483208	Bayer; Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate; (NCT02483208, 17608, 2014-005173-36); [Last Updated: February 17, 2016].	A2
380	NCT02484092	Spark Therapeutics, Pfizer; A Gene Therapy Study for Hemophilia B; (NCT02484092, SPK-9001-101); [Last Updated: December 5, 2017].	A1
381	NCT02484638	CSL Behring; Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors; (NCT02484638, CSL689_2001, 2012-001309-26); [Last Updated: January 15, 2018].	A2
382	NCT02490787	Novo Nordisk A/S; Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects; (NCT02490787, NN7415-4159, 2014-003793-16, U1111-1161-1501, NL53826.018.15); [Last Updated: July 21, 2017].	A2
383	NCT02492984	Pfizer; PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A; (NCT02492984, B1831083, 2015-005040-33); [Last Updated: April 4, 2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
384	NCT02502149	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Pharmacokinetics and Safety of rFVIIIFc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale; (NCT02502149, 997HA309, 2014-003895-21); [Last Updated: January 3, 2018].	A4
385	NCT02506023	Emory University; Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers; (NCT02506023, IRB00080329); [Last Updated: August 21, 2017].	A2
386	NCT02512211	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Validation of Questionnaires HAL and HEP; (NCT02512211, VALIDATION); [Last Updated: July 1, 2016].	A4
387	NCT02512250	Swiss Hemophilia Network; Swiss Hemophilia Registry; (NCT02512250, 2014-0667); [Last Updated: April 27, 2017].	A4
388	NCT02528968	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust; National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02528968, 2015-MED-13); [Last Updated: February 27, 2017].	A1
389	NCT02540187	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer; Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients; (NCT02540187, 1108164); [Last Updated: March 10, 2016].	A2
390	NCT02541942	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial; (NCT02541942, NN1731-4214, 2015-001919-13, U1111-1169-6103); [Last Updated: February 14, 2017].	A2
391	NCT02546622	American Thrombosis and Hemostasis Network, Shire, CSL Behring, Bioverativ Therapeutics Inc., Bayer; ATHN 2: Factor Switching Study; (NCT02546622, ATHN 2); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
392	NCT02548143	LFB USA Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures; (NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
393	NCT02552576	CSL Behring; Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT02552576, CSLCT-BIO-12-83, 2013-003305-25); [Last Updated: December 14, 2017].	A1
394	NCT02554526	Nara Medical University, Shire; Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVlIl Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT02554526, J150100036); [Last Updated: September 18, 2015].	A4
395	NCT02554773	Alnylam Pharmaceuticals; An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B; (NCT02554773, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: October 3, 2017].	A2
396	NCT02567903	Groene Hart Ziekenhuis, Leiden University Medical Center; Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect of Tourniquet Use on the Coagulation System; (NCT02567903, NL49117.058.14); [Last Updated: October 5, 2015].	A2
397	NCT02568202	Novo Nordisk A/S; Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S); (NCT02568202, HAEM-4268, U1111-1171-8168); [Last	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Updated: January 12, 2016].	
398	NCT02571569	Bayer; A Single Escalating Dose and Multiple Dose Study of BAY 1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors; (NCT02571569, 16144, 2014-003283-20); [Last Updated: January 11, 2018].	A2
399	NCT02576795	BioMarin Pharmaceutical; Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients; (NCT02576795, BMN270-201, 2014-003880-38); [Last Updated: June 14, 2017].	A2
400	NCT02577614	Oregon Health and Science University; FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery; (NCT02577614, 11975); [Last Updated: November 6, 2017].	A2
401	NCT02579941	Brugmann University Hospital; Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term; (NCT02579941, CHUB-Fibrinolyse); [Last Updated: January 19, 2018].	A1
402	NCT02581735	Real Fundación Victoria Eugenia, Universidad de Murcia, Medtep Inc.; Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia; (NCT02581735, uPatient); [Last Updated: June 30, 2016].	A2
403	NCT02581969	Bayer; Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A."; (NCT02581969, 18251); [Last Updated: January 17, 2018].	A5
404	NCT02582060	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography; (NCT02582060, 14-00030); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
405	NCT02582450	Real Fundación Victoria Eugenia, Medtep Inc.; Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia; (NCT02582450, Veritas-Validation); [Last Updated: October 21, 2015].	A4
406	NCT02585635	Neuroscience Research Australia, Sydney Children's Hospitals Network, The George Institute, Royal Children's Hospital; Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia; (NCT02585635, H15-263263); [Last Updated: May 9, 2017].	A7
407	NCT02585960	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 PK-Guided Dosing; (NCT02585960, 261303); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
408	NCT02586012	University of Pittsburgh; Weight-based Dosing in Hemophilia A; (NCT02586012, PRO15010061); [Last Updated: June 1, 2017].	A4
409	NCT02601053	Leiden University Medical Center; The Fear F8ctor Study - Does Fear Induce a Blood Curdling State?; (NCT02601053, P15.146, NL53805.058.15); [Last Updated: November 10, 2015].	A1
410	NCT02601170	Tri-Service General Hospital; Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy; (NCT02601170, 2-102-05-019); [Last Updated: May 3, 2016].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
411	NCT02610127	Baxalta now part of Shire, Shire; Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT02610127, 241302); [Last Updated: November 7, 2017].	A2
412	NCT02615691	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP); (NCT02615691, 261203); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
413	NCT02618915	Dimension Therapeutics; Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02618915, 101HEMB01); [Last Updated: November 1, 2017].	A1
414	NCT02622321	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors; (NCT02622321, BH29884, 2015-002866-21); [Last Updated: November 24, 2017].	A2
415	NCT02622646	Hospital Universitario La Fe; Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients; (NCT02622646, HUF-OCT-2015-01); [Last Updated: August 17, 2016].	A1
416	NCT02634424	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Baxter Healthcare Corporation; PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A; (NCT02634424, P140701); [Last Updated: September 2, 2016].	A1
417	NCT02634723	Baxalta now part of Shire, Shire; Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02634723, 061501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
418	NCT02634918	Northwell Health, National Cancer Institute (NCI), University of California San Diego; Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers; (NCT02634918, #15-145); [Last Updated: July 13, 2017].	A2
419	NCT02674997	Baxalta now part of Shire, Shire; GAS-Hem Feasibility Study; (NCT02674997, 001501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
420	NCT02677818	Zhujiang Hospital, Guangdong Province Department of Science and Technology; The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Antiplatelet; (NCT02677818, 2014-YXB-001); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
421	NCT02695160	Sangamo Therapeutics; Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT02695160, SB-FIX-1501); [Last Updated: December 11, 2017].	A1
422	NCT02697370	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, University of Wales Cardiff United Kingdom (UK), Uppsala University; Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A; (NCT02697370, 12/SC/0363); [Last Updated: March 3, 2016].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
423	NCT02716194	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 826 Dose-Escalation Safety Study; (NCT02716194, 291501, 2015-004079-60); [Last Updated: October 23, 2017].	A4
424	NCT02718677	Pfizer; Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment; (NCT02718677, B1831088); [Last Updated: January 22, 2018].	A1
425	NCT02726139	Boston VA Research Institute Inc., Shire, Emory University, University of Michigan; Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation; (NCT02726139, BVARI_GG_2016_1); [Last Updated: April 1, 2016].	A4
426	NCT02727647	Chulalongkorn University; Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients; (NCT02727647, 3125056); [Last Updated: April 4, 2016].	A1
427	NCT02740413	Pfizer; Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study; (NCT02740413, B1821054); [Last Updated: December 25, 2017].	A5
428	NCT02750085	Doctor Blanchette, St. Paul's Hospital, Montreal Children's Hospital of the MUHC, Queen's University, University Hospital Motol, University Hospital Brno, Royal Children's Hospital, Sydney Children's Hospitals Network, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia, The Hospital for Sick Children; Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia; (NCT02750085, myPKFiT™ Study); [Last Updated: October 30, 2017].	A4
429	NCT02764489	Baxalta now part of Shire, Shire; FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study; (NCT02764489, 091501, 2015-005781-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A4
430	NCT02776826	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry Pilot Study; (NCT02776826, WBDR Pilot Phase); [Last Updated: October 31, 2017].	A4
431	NCT02781233	University of Valencia, Shire; A Progressive Resistance Training Program in Patients With Haemophilia; (NCT02781233, H15-29504); [Last Updated: October 26, 2016].	A2
432	NCT02781766	Hospices Civils de Lyon; TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia; (NCT02781766, 2012-765); [Last Updated: February 20, 2017].	A1
433	NCT02792205	Nantes University Hospital; Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding; (NCT02792205, RC16_0028); [Last Updated: November 25, 2016].	A1
434	NCT02795767	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors; (NCT02795767, BH29992, 2016-000073-21); [Last Updated: January 18, 2018].	A2
435	NCT02796222	University of British Columbia, Biogen; Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia;	A5

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCT02796222, CAN-FAB-15-10911); [Last Updated: October 26, 2017].	
436	NCT02803502	Brugmann University Hospital; Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ?; (NCT02803502, CHUB-PK TGT); [Last Updated: November 30, 2017].	A4
437	NCT02807753	University of Miami, Shire; The Hemophilia Ultrasound Project; (NCT02807753, 20151156); [Last Updated: July 13, 2017].	A4
438	NCT02815176	Samsung Medical Center; Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers; (NCT02815176, 2016-02-109); [Last Updated: June 29, 2016].	A1
439	NCT02825667	Real Fundación Victoria Eugenia; Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Hemophilic Arthropathy of Ankle; (NCT02825667, AnHe-Fascial); [Last Updated: September 28, 2017].	A2
440	NCT02825706	Real Fundación Victoria Eugenia; Educational Physiotherapy in Haemophilia; (NCT02825706, EducationalPhys); [Last Updated: July 7, 2016].	A2
441	NCT02830477	Bayer; Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis; (NCT02830477, 18559, KV1601); [Last Updated: January 1, 2018].	A1
442	NCT02834312	Donesta Bioscience, SynteractHCR; E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MEnopausal-associated Hot Flushes); (NCT02834312, MIT-Do0001-C201, 2015-004018-44); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
443	NCT02847637	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors; (NCT02847637, BH30071, 2016-000072-17); [Last Updated: January 18, 2018].	A1
444	NCT02851082	University Hospital Toulouse; Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study; (NCT02851082, 15 7674 03); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
445	NCT02866526	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia; (NCT02866526, 2016-30); [Last Updated: January 26, 2018].	A4
446	NCT02870114	University of Minho, Hospital Sao Joao, Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopathies; National Survey of People With Haemophilia in Portugal; (NCT02870114, 520101.ID1825); [Last Updated: May 24, 2017].	A2
447	NCT02870452	University of Minho, Hospital Sao Joao; Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia; (NCT02870452, RCT520101.ID1825); [Last Updated: October 25, 2017].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
448	NCT02888223	Sinocelltech Ltd.; Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02888223, SCT800HA1); [Last Updated: September 2, 2016].	A4
449	NCT02895945	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 802 in CHA With Inhibitors; (NCT02895945, 241502); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
450	NCT02908243	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis, Changhua Christian Hospital, Taipei Medical University Hospital, Taipei Veterans General Hospital Taiwan, Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, Taichung Veterans General Hospital, China Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital; Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan; (NCT02908243, 141115); [Last Updated: September 20, 2016].	A1
451	NCT02911233	University Hospital Caen; Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity; (NCT02911233, 13-136); [Last Updated: September 22, 2016].	A2
452	NCT02912143	Ludwig-Maximilians - University of Munich, Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society; German Pediatric Hemophilia Research Database; (NCT02912143, GEPHARD, DRKS00011101); [Last Updated: January 27, 2017].	A2
453	NCT02919800	Opko Biologics; A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male; (NCT02919800, CP-5-002); [Last Updated: November 13, 2017].	A1
454	NCT02920398	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02920398, NN7088-4033, 2015-005327-63, U1111-1176-9253); [Last Updated: December 15, 2017].	A2
455	NCT02921945	Sinocelltech Ltd.; Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A; (NCT02921945, SCT800HA3); [Last Updated: October 3, 2016].	A2
456	NCT02922231	Baxalta now part of Shire, Shire; Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea; (NCT02922231, 251501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
457	NCT02923765	Chang Gung Memorial Hospital; Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients; (NCT02923765, 201601026B0); [Last Updated: October 31, 2016].	A1
458	NCT02930317	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co. Ltd; Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII （rFVIII） Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02930317, CTTQ-NXBYZ); [Last Updated: October	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		12, 2016].	
459	NCT02932618	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 111 rVWF in Pediatrics; (NCT02932618, 071102, 2016-001477-33); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
460	NCT02938156	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; UK - EHL Outcomes Registry; (NCT02938156, RFH/9782); [Last Updated: January 8, 2018].	A5
461	NCT02938585	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A; (NCT02938585, NN7008-4028, U1111-1150-0765, CTR20160811); [Last Updated: December 4, 2017].	A1
462	NCT02941354	Novo Nordisk A/S; Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A; (NCT02941354, NN7008-4239, 2015-004379-56, U1111-1175-1191); [Last Updated: January 19, 2018].	A4
463	NCT02941783	Bayer; Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients; (NCT02941783, 18706, 2015/01011); [Last Updated: January 5, 2018].	A5
464	NCT02954575	Octapharma; Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02954575, WIL-27); [Last Updated: October 13, 2017].	A1
465	NCT02955004	Uppsala University Hospital, Swedish Heart Lung Foundation, Cardiome Pharma; Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling; (NCT02955004, UppsalaUH); [Last Updated: May 9, 2017].	A1
466	NCT02957630	Estetra; "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study"; (NCT02957630, MIT-Es0001-C201, 2016-001316-37); [Last Updated: March 22, 2017].	A1
467	NCT02962765	Octapharma; Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ; (NCT02962765, GENA-99); [Last Updated: July 24, 2017].	A1
468	NCT02971930	Bayer; Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A; (NCT02971930, 19144); [Last Updated: December 14, 2017].	A4
469	NCT02971969	Dimension Therapeutics; Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02971969, 101HEMB02); [Last Updated: January 18, 2017].	A1
470	NCT02973087	Baxalta now part of Shire, Shire; rVWF IN PROPHYLAXIS; (NCT02973087, 071301, 2016-001478-14); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
471	NCT02974855	Pfizer; PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia; (NCT02974855, B7841002, 2016-001885-27); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
472	NCT02976753	Swedish Orphan Biovitrum; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products; (NCT02976753, Sobi.Elocta-002); [Last Updated: September 19, 2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
473	NCT02979119	PedNet Haemophilia Research Foundation, Lund University Hospital; The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry); (NCT02979119, Version 5.1 June 2014); [Last Updated: November 6, 2017].	A4
474	NCT02993159	Northwestern University, National Cancer Institute (NCI), BHR Pharma LLC; Testing an Active Form of Tamoxifen (4-hydroxytamoxifen) Delivered Through the Breast Skin to Control Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) of the Breast; (NCT02993159, NCI 2015-06-04, P30CA060553, NCI-2016-01911, N01-CN-2012-00035, NWU2015-06-04, N01CN00035); [Last Updated: January 24, 2018].	A2
475	NCT02994407	Novo Nordisk A/S; Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A; (NCT02994407, NN7170-4213, U1111-1183-5111, 2016-002396-99, JapicCTI-173683); [Last Updated: January 3, 2018].	A4
476	NCT02996942	Lund University; Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A; (NCT02996942, 2012/118); [Last Updated: December 19, 2016].	A5
477	NCT02999308	Beijing Children's Hospital; A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children; (NCT02999308, CHIPS); [Last Updated: December 21, 2016].	A4
478	NCT03001830	University College London, Medical Research Council; Gene Therapy for Haemophilia A; (NCT03001830, UCL 13/0076, 2016-000925-38, MR/L013185/1); [Last Updated: June 16, 2017].	A2
479	NCT03002480	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography; (NCT03002480, 16-00501); [Last Updated: December 23, 2016].	A4
480	NCT03003533	Spark Therapeutics; A Gene Transfer Study for Hemophilia A; (NCT03003533, SPK-8011-101); [Last Updated: January 26, 2018].	A2
481	NCT03005444	Fourth Military Medical University; Anticoagulation for Advanced Cirrhotic Patients After TIPS; (NCT03005444, APPROACH); [Last Updated: August 1, 2017].	A1
482	NCT03006965	Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, Shire, Unidad de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica. Hospital La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz; Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®; (NCT03006965, PK HemoA-SP, STH-OCT-2016-01); [Last Updated: January 4, 2017].	A5
483	NCT03009591	Real Fundación Victoria Eugenia; Fascial Therapy in Elbow Hemophilic Arthropathy; (NCT03009591, HeL-Fascial); [Last Updated: September 28, 2017].	A2
484	NCT03013114	Shandong University; A Single-center Clinical Trial of Bortezomib in Management of Immune Thrombocytopenia (ITP); (NCT03013114, ITP-Bortezomib); [Last Updated: January 6, 2017].	A1
485	NCT03020160	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Phar-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		macodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A; (NCT03020160, BO39182, 2016-001094-33); [Last Updated: December 22, 2017].	
486	NCT03034044	Pfizer; Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe; (NCT03034044, B1831086); [Last Updated: October 10, 2017].	A1
487	NCT03054389	Baxalta now part of Shire, Shire; Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews; (NCT03054389, 001601); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
488	NCT03054662	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, World Federation of Hemophilia; Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast; (NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp); [Last Updated: February 20, 2017].	A2
489	NCT03055611	Swedish Orphan Biovitrum; A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B; (NCT03055611, Sobi.HAEM89-002); [Last Updated: September 19, 2017].	A5
490	NCT03061201	Sangamo Therapeutics; Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT03061201, SB-525-1603); [Last Updated: January 23, 2018].	A2
491	NCT03075670	Novo Nordisk A/S; A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B; (NCT03075670, NN7999-4260, 2016-001149-25, U1111-1180-7154); [Last Updated: January 12, 2018].	A1
492	NCT03091751	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of AlphaNine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B; (NCT03091751, IG-404-1); [Last Updated: July 25, 2017].	A1
493	NCT03093480	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; A Study to Evaluate Efficacy of rFVIIIFc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study); (NCT03093480, 997HA402, 2017-000373-36); [Last Updated: January 10, 2018].	A2
494	NCT03095287	Grifols Therapeutics Inc.; Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy; (NCT03095287, GBI1406); [Last Updated: December 29, 2017].	A2
495	NCT03103542	Swedish Orphan Biovitrum, Bioverativ Therapeutics Inc.; Study of rFVIIIFc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies; (NCT03103542, Sobi.Elocta-003, 2017-000065-73); [Last Updated: January 18, 2018].	A2
496	NCT03136003	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society, St. Michael's Hospital Toronto, Nationwide Children's Hospital; DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A; (NCT03136003, 1000054948); [Last Updated: December 4, 2017].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
497	NCT03154437	Genentech Inc.; An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
498	NCT03157154	Nantes University Hospital; Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies; (NCT03157154, RC17_0150); [Last Updated: August 11, 2017].	A2
499	NCT03159663	Assiut University; Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients; (NCT03159663, Assiut1987); [Last Updated: May 23, 2017].	A2
500	NCT03168685	Healthcare Innovation Technology Lab, Bayer; Hemophilia Mobile App Usability Pilot; (NCT03168685, Pro00021564); [Last Updated: June 26, 2017].	A2
501	NCT03169972	Baxalta now part of Shire, Baxalta Japan Limited, Shire; ADYNOVATE Drug Use-Results Survey; (NCT03169972, 261601); [Last Updated: November 14, 2017].	A5
502	NCT03172208	Ablynx; Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects; (NCT03172208, ALX0681-C103); [Last Updated: November 14, 2017].	A1
503	NCT03179748	Novo Nordisk A/S; Study Investigating Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients; (NCT03179748, NN7008-4253, U1111-1171-9845); [Last Updated: October 4, 2017].	A5
504	NCT03185897	Baxalta now part of Shire, Shire; Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia; (NCT03185897, 201601); [Last Updated: October 20, 2017].	A2
505	NCT03186677	ISU Abxis Co. Ltd., Catalyst Biosciences; Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients; (NCT03186677, ISU304-001/CB2679d); [Last Updated: July 28, 2017].	A1
506	NCT03188913	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute; Factor XIII in Major Burns Coagulation; (NCT03188913, PR(ATR)341/2016); [Last Updated: June 16, 2017].	A2
507	NCT03191799	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT03191799, MO39129, 2016-004366-25); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
508	NCT03196284	Novo Nordisk A/S; A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT03196284, NN7415-4310, U1111-1179-2925, 2016-000510-30, Japic-CTI-173681); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
509	NCT03196297	Novo Nordisk A/S; A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors; (NCT03196297, NN7415-4255, U1111-1179-3872, 2016-000614-29, Japic-CTI-173682); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
510	NCT03199794	Baxalta now part of Shire, Shire; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice; (NCT03199794, 241501); [Last Updated: December 22, 2017].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
511	NCT03204539	University of California Davis; INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF; (NCT03204539, 988465); [Last Updated: July 27, 2017].	A2
512	NCT03205163	ioverativ Therapeutics Inc.; A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A); (NCT03205163, 242HA101); [Last Updated: December 19, 2017].	A2
513	NCT03217032	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute; Gene Modified autoHST for Type A or B Hemophilia; (NCT03217032, GIMI-IRB-17007); [Last Updated: November 17, 2017].	A2
514	NCT03237273	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Pfizer; HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound; (NCT03237273, 63143); [Last Updated: August 2, 2017].	A4
515	NCT03248141	Pfizer; Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns; (NCT03248141, B1821056, HEMOBAFS); [Last Updated: January 10, 2018].	A4
516	NCT03264014	University of Pretoria, Novo Nordisk A/S, Medical Research Council South Africa; Combining Registry Data in Haemophilia: TARGET H; (NCT03264014, UP TARGET H); [Last Updated: August 28, 2017].	A2
517	NCT03272568	Emory University, Bioverativ Therapeutics Inc.; Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers; (NCT03272568, IRB00095067); [Last Updated: December 5, 2017].	A1
518	NCT03272737	Hospital Israelita Albert Einstein, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; Low Intensity Training Combined With KAATSU on Muscle Vasodilatation and Arterial Stiffness in the Elderly Population; (NCT03272737, 2016/07993-3); [Last Updated: September 25, 2017].	A1
519	NCT03276130	Swedish Orphan Biovitrum; Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B; (NCT03276130, Sobi.HAEM89-003); [Last Updated: December 8, 2017].	A2
520	NCT03286153	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), Seattle Children's Hospital, Oregon Health and Science University, Providence Health & Services; Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing; (NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing); [Last Updated: September 18, 2017].	A1
521	NCT03287999	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B; (NCT03287999, 11296); [Last Updated: September 19, 2017].	A4
522	NCT03299699	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia; (NCT03299699, 2017-06); [Last Updated: October 4, 2017].	A2
523	NCT03301376	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a	A4

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Study Based on the FranceCoag Cohort; (NCT03301376, 2016-51); [Last Updated: October 6, 2017].	
524	NCT03307980	Spark Therapeutics, Pfizer; Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B; (NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101); [Last Updated: October 12, 2017].	A1
525	NCT03313531	Lund University, Shire; Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay; (NCT03313531, TGA1); [Last Updated: January 22, 2018].	A4
526	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
527	NCT03322696	Raimondo De Cristofaro, Prof. Maurizio Pompili MD, Dr. Stefano Lancellotti PhD, Dr. Monica Sacco PhD, Dr. Federico Berruti PhD, Francesca Romana Ponziani, Dr. Maria Basso MD, Catholic University of the Sacred Heart; Adamts-13 Level as Predictive Biomarker for Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis (Adapthro); (NCT03322696, 0014168/17); [Last Updated: October 26, 2017].	A1
528	NCT03327779	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry; (NCT03327779, WBDR); [Last Updated: October 31, 2017].	A4
529	NCT03342170	University Hospital Caen, Thong DAO, Annie BOREL-DERLON, Nathalie GANNE-CARRIE, Pierre NAHON, Sylvie CHEVRET; Influence of ABO Blood Group on the Risk of Complications in Alcoholic or Viral C Cirrhosis?; (NCT03342170, ABOCIRRALVIR); [Last Updated: November 20, 2017].	A1
530	NCT03344003	Octapharma; Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate; (NCT03344003, WIL-26); [Last Updated: December 4, 2017].	A2
531	NCT03358836	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), CSL Behring; Joint Health Study; (NCT03358836, Joint Health Study); [Last Updated: December 7, 2017].	A4
532	NCT03360149	University Hospital Brest; Health Practice of Hemophilia Patiente Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children; (NCT03360149, ECHANGE); [Last Updated: December 4, 2017].	A1
533	NCT03361137	Genentech Inc.; Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: January 10, 2018].	A2
534	NCT03363321	Pfizer; PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia; (NCT03363321, B7841003, 2017-001255-31); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
535	NCT03364998	Bayer; BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product; (NCT03364998, 19096, 2017-003201-18); [Last Updated: December 7, 2017].	A2
536	NCT03369444	University College London; A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT); (NCT03369444, UCL/15/0552); [Last Updated:	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		December 12, 2017].	
537	NCT03370172	Baxalta now part of Shire, Shire; Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects; (NCT03370172, 201501, 2015-005576-22); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
538	NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical; Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients; (NCT03370913, BMN 270-301, 2017-003215-19); [Last Updated: December 14, 2017].	A2
539	NCT03372993	AryoGen Pharmed Co.; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate Immunogenicity of AryoSeven; (NCT03372993, ARY2016-01); [Last Updated: December 14, 2017].	A2
540	NCT03376516	Octapharma; Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT03376516, WIL-30); [Last Updated: December 18, 2017].	A1
541	NCT03379974	Nationwide Children's Hospital, The Hospital for Sick Children; Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A; (NCT03379974, IRB17-00290); [Last Updated: January 15, 2018].	A2
542	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
543	NCT03384277	Zhang Lei, Qilu Hospital of Shandong University, Tianjin First Central Hospital, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Henan Cancer Hospital, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital; Trial of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab; (NCT03384277, IHBDH-IIT2017006); [Last Updated: December 27, 2017].	A1
544	NCT03392974	BioMarin Pharmaceutical; Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg; (NCT03392974, BMN 270-302, 2017-003573-34); [Last Updated: January 8, 2018].	A2
545	NCT03405337	Bayer; Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies; (NCT03405337, 19529); [Last Updated: January 22, 2018].	A7
546	NCT03407651	Catalyst Biosciences; Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B; (NCT03407651, MAA-201); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
WHO ICTRP			
547	ACTRN12605000224628	University University of Sydney; The effect of an exercise intervention on quality of life, aerobic fitness and strength in children with haemophilia; (ACTRN12605000224628); [Last Updated: 22 February 2013].	A2
548	ACTRN12605000764639	Hospital Department of Clinical Haematology, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria; The pharmacokinetics of	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		plasma-derived Factor XIII in children with congential Factor XIII Deficiency.; (ACTRN12605000764639); [Last Updated: 22 February 2013].	
549	ACTRN12606000172505	Charities/Societies/Foundations Haemophilia Foundation of Australia; Balance, strength and related falls risk factors in people with haemophilia and other bleeding disorders (PWH), and feasibility of a targeted home exercise program to improve balance.; (ACTRN12606000172505); [Last Updated: 22 February 2013].	A2
550	ACTRN12614000662662	Individual Dr Anne Powell, Dr Candice Law Comparison of Contrast Enhanced UltraSound to Magnetic Resonance Imaging for the detection of synovitis in patients with haemophilic arthropathy. A pilot study; (ACTRN12614000662662); [Last Updated: 30 June 2014].	A2
551	ACTRN12615000311550	Hospital Alfred Hospital, Monash University Examining the effect of 1g of Tranexamic Acid (TXA) on the functional fibrinolysis assay in patients with hereditary bleeding disorder (HBD) who are having dental or endoscopic procedures compared with healthy controls.; (ACTRN12615000311550); [Last Updated: 7 April 2015].	A2
552	ACTRN12617000819325	Brien Holden Vision Institute; Prospective, double-masked, bilateral wear, crossover, dispensing clinical trial to compare the visual performance between a new commercially-available contact lens design which utilise digital zone optics, prototype contact lens designs which utilise higher-order spherical aberrations to increase depth-of-focus and a commercially-available single vision contact lens; (ACTRN12617000819325); [Last Updated: 21 August 2017].	A1
553	ACTRN12617001099314	Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Spark Therapeutics, Inc.; Genotype and Adeno-Associated Virus (AAV) Immune Status of Patients with Inherited Blood Diseases (Haemophilia A and B); (ACTRN12617001099314, None); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
554	ChiCTR-DDC-16008749	Shenzhen Children's Hospital ultrasound department; Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences ultrasound department; Children with hemophilia arthropathy ultrasound quantitative score of a prospective, multi-center collaborative research; (ChiCTR-DDC-16008749); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
555	ChiCTR-ONC-17011186	Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; The observation of joint function change rule on children with severe hemophilia A in different treatment conditions; (ChiCTR-ONC-17011186); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
556	ChiCTR-OPC-16008561	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital; Etiological classification of hemophilia and study on the efficacy and safety of non-blood productmedicine in treating hemophlilia treatment; (ChiCTR-OPC-16008561); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
557	ChiCTR-OPN-16008549	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital; The principle of hemostasis complementarity and study on the efficacy and safety of non-blood product	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		medicine-xueyou mixture in treating hemophlilia; (ChiCTR-OPN-16008549); [Last Updated: 18 April 2017].	
558	ChiCTR-OPN-16008563	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital; Study on the efficacy and safety of five in one therapy for graded treatment of haemophilic arthritis and characters of hemophilia arthropathy; (ChiCTR-OPN-16008563); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
559	ChiCTR-ORC-17010856	Guangzhou Women and Children's Medical Center; Evaluation of joint health status in children hemophilia; (ChiCTR-ORC-17010856); [Last Updated: 18 April 2017].	A4
560	ChiCTR-RRC-17013381	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; China Acquired Hemophilia Registry; (ChiCTR-RRC-17013381); [Last Updated: 20 November 2017].	A1
561	CTRI/2009/091/000027	Celestial Biologics Limited; An Open, Prospective, Non-comparative, Multicenter Study to Estimate the recovery after a single infusion of Human Factor VIII Factocel 250 I.U. in patients of Haemophilia A; (CTRI/2009/091/000027); [Last Updated: 8 January 2018].	A4
562	CTRI/2009/091/001059	Sintesi Research, Max Neeman International Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomized, Open Label, Clinical Trial. ; (CTRI/2009/091/001059, ABB-09-001); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
563	CTRI/2011/06/001798	Baxter Innovations GmbH; Phase 1, Prospective, Dose-Escalation/Finding Study to Evaluate Pharmacokinetics and Immediate Tolerability of Recombinant Activated FVII (rFVIIa BI) in Patients with Hemophilia A or B and Inhibitors; (CTRI/2011/06/001798, 020801, 2009-012589-29, U1111-1119-9530); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
564	CTRI/2012/04/002596	Sintesi Research Srl, Max Neeman International Open Label, Phase III, Multicenter study on Pharmacokinetic, Efficacy and Safety evaluation of Kedrion Factor VIII concentrate (EMOCLOT) in 50 previously treated Haemophilia A Children. ; (CTRI/2012/04/002596, KB053 Version 01 dated 19 September 2011); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
565	CTRI/2012/07/002772	Biogen Idec Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A - ASPIRE; (CTRI/2012/07/002772, 8HA01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
566	CTRI/2013/07/003796	Pharmasyntez JSC Russia; An International, Multicenter, Prospective, Randomized, Single-blind, Parallel Design Study on the Efficacy and Safety of HemoRelÂ®-A Lyophilized for Intravenous Solution Versus the Registered Agent of Immunateâ?¢ Lyophilized for Intravenous Solution in Treatment and Prevention of Bleeding in Patients with Hemophilia	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		A (Congenital Clotting Factor VIII Deficiency) or Acquired Coagulation Factor VIII Deficiency; (CTRI/2013/07/003796, FS-GRA01 (Version No.: 3.0, Dated: 01/04/2013)); [Last Updated: 8 January 2018].	
567	CTRI/2014/03/004494	BAYER AWARD; Assessment of the effectiveness of prophylactic replacement of lower than â??standardâ?? doses of clotting factor concentrates in children with severe hemophilia A - MUSFIH-PRO; (CTRI/2014/03/004494, Protocol version 01 dated 01Mar2012); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
568	CTRI/2014/07/004749	Sintesi Research, JSS Medical Research India Private Limited Immune Tolerance Induction, by Factor VIII concentrate containing von Willebrand factor, in severe or moderate haemophilia A patients with inhibitors.; (CTRI/2014/07/004749, FCG-CNS- 001 (Version 2.0 dated 03-July-2013)); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
569	CTRI/2014/12/005277	Jawaharlal Institute of Post Graduate Medical Education and Research; Efficacy of once weekly prophylactic therapy in prevention of clinically significant bleeds in patients with severe Hemophilia A; (CTRI/2014/12/005277); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
570	CTRI/2014/12/005330	Hemophilia Federation of India, Hemophilia Federation India A Novel Approach Of Maintaining Knee Range Of Movement Following An Acute Knee Bleed In Patients With Hemophilia, With The Use Of A Low Temperature Thermoplastic Splint By A Trained Family Member; (CTRI/2014/12/005330); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
571	CTRI/2015/11/006373	Octapharma Pharmazeutika ProduktionsgesmbH, JSS Medical Research India Private Limited Extension Study for Patients who completed GENA-05 (Nuprotect)-to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII.; (CTRI/2015/11/006373, Gena-15, Version 01 dated 18 September 2013.); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
572	CTRI/2017/10/009966	Dr Anupam Dutta; An observational study to evaluate haemostasis action of VELSEAL-T in haemophilia patients with external bleeding; (CTRI/2017/10/009966, AMC/P01-2017/CT/VT V1.0, Date-04/04/2017); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
573	CTRI/2017/11/010392	Hema chandran R Youth Research Foundation Chandrans Anti-Dnv decoction; (CTRI/2017/11/010392, IYTF/2017/10/006); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
574	DRKS00000556	Firma Baxter GmbH; AHEAD: ADVATE (Octocog alfa) Hemophilia A Outcome Database - AHEAD; (DRKS00000556, 260/09); [Last Updated: 2 January 2018].	A7
575	DRKS00010176	Goethe Universitätsklinikum; Evaluation of clinical and functional parameters in patients with Hemophilia aged above 60 years - Hem_in_elderly; (DRKS00010176, 56/16); [Last Updated: 2 January 2018].	A2
576	DRKS00012529	Universitätsklinikum BonnKlinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie; Preoperative risk factors in joint replacement surgery - A prospective risk calculating model to estimate postoperative medical complications and IMC/ICU	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		transmission; (DRKS00012529); [Last Updated: 2 January 2018].	
577	EUCTR2004-000219-24-GB	Wyeth Pharmaceuticals; A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy - N/A; (EUCTR2004-000219-24-GB, 3082A-101342, N/A); [Last Updated: 1 May 2012].	A4
578	EUCTR2004-001623-38-AT	Baxter AG; Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients with Hemophilia A - PUP Study; (EUCTR2004-001623-38-AT, 060103); [Last Updated: 22 April 2013].	A1
579	EUCTR2004-002648-88-GB	Wyeth Pharmaceuticals; In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX)	A1
580	EUCTR2004-003727-12-DE	Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) - Refacto/Advate PK switch; (EUCTR2004-003727-12-DE, 3082A-101711); [Last Updated: 1 May 2012].	A2
581	EUCTR2005-000347-29-GB	Baxter AG; ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A - Advate Prophylaxis Phase IV; (EUCTR2005-000347-29-GB, 060201); [Last Updated: 18 April 2012].	A1
582	EUCTR2005-000720-16-HU	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients with Hemophilia A; (EUCTR2005-000720-16-HU, 3082B2-310-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
583	EUCTR2005-000891-42-DK	Novo Nordisk A/S; A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recombinant factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in haemophilia patients in a non-bleeding state; (EUCTR2005-000891-42-DK, NN1731-1668); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
584	EUCTR2005-001579-37-SE	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development; An Open Label Multicenter Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Surgery - Study 311; (EUCTR2005-001579-37-SE, 3082B2-311-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	
585	EUCTR2005-002757-45-GB	Bayer HealthCare LLC/Biological Products; A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment; (EUCTR2005-002757-45-GB, 11859); [Last Updated: 18 April 2012].	A1
586	EUCTR2005-004435-22-CZ	OCTAPHARMA AG; INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEAMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE - AVI-40-3; (EUCTR2005-004435-22-CZ, AVI-40-3); [Last Updated: 12 January 2015].	A1
587	EUCTR2005-005103-41-DK	Anne Mette Hvas; Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid.; (EUCTR2005-005103-41-DK, 8200); [Last Updated: 14 November 2016].	A4
588	EUCTR2005-005246-40-HU	Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs; A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe Hemophilia B.; (EUCTR2005-005246-40-HU, 3090A1-400-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
589	EUCTR2005-005697-71-AT	Baxalta Innovations GmbH; Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infusion (CI) versus Intermittent Bolus Infusion (BI) in Subjects with Severe or Moderately Severe Hemophilia A Undergoing Major Orthopedic Surgery - Advate Randomized Surgery; (EUCTR2005-005697-71-AT, 060402, NCT00357656); [Last Updated: 11 April 2016].	A2
590	EUCTR2005-005711-17-GB	St. Jude Children's Research Hospital; AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B - Haemophilia B gene transfer; (EUCTR2005-005711-17-GB, AGT4HB); [Last Updated: 14 November 2016].	A1
591	EUCTR2005-006186-14-IT	KEDRION; Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previously Treated Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients - FIX PK/PD; (EUCTR2005-006186-14-IT, KB037); [Last Updated: 22 December 2015].	A1
592	EUCTR2006-002635-24-PL	Grifols Biological Inc; A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEN IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A; (EUCTR2006-002635-24-PL, GBI04-01); [Last Updated: 21 January 2013].	A4
593	EUCTR2006-	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
	003148-51-GB	and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - F13CD-1725; (EUCTR2006-003148-51-GB, F13CD-1725); [Last Updated: 19 March 2012].	
594	EUCTR2006-004458-26-NL	Bayer Healthcare LLC; Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to once-a-week prophylaxis treatment and to on-demand treatment with rFVIII-FS reconstituted with water for injection in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2006-004458-26-NL, 12332); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
595	EUCTR2006-004879-35-GB	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital haemophilia patients with inhibitors.Trial phase: 2; (EUCTR2006-004879-35-GB, NN1731-1804); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
596	EUCTR2007-003718-32-DE	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2007-003718-32-DE, BAY79-4980/12781); [Last Updated: 29 October 2012].	A1
597	EUCTR2007-003718-32-FR	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2007-003718-32-FR, BAY 79-4980 / 12781, 2007-003718-32-DE); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
598	EUCTR2007-004017-33-FR	Wyeth Pharmaceuticals France; Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX.; (EUCTR2007-004017-33-FR, 3090X1-4405); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
599	EUCTR2007-004834-18-DE	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY - Advate rAHF-PFM versus Recombinate rAHF; (EUCTR2007-004834-18-DE, 060601); [Last Updated: 19 March 2012].	A4
600	EUCTR2008-001104-23-BG	CSL Behring GmbH; A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A.; (EUCTR2008-001104-23-BG, CSLCT-BIO-07-47); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
601	EUCTR2008-001563-11-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A.; (EUCTR2008-001563-11-DE, GENA-01); [Last Updated: 28 April 2014].	
602	EUCTR2008-002037-67-BG	Grifols Biologicals Inc.; EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B); (EUCTR2008-002037-67-BG, IG404/1); [Last Updated: 7 January 2013].	A1
603	EUCTR2008-006424-54-SE	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients with Inhibitors; (EUCTR2008-006424-54-SE, NN7128-1907); [Last Updated: 12 June 2012].	A2
604	EUCTR2008-006465-85-IT	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI; Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated. - ND; (EUCTR2008-006465-85-IT, BENEFIX); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
605	EUCTR2008-007016-15-IT	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITH OR WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.NAÏVE; (EUCTR2008-007016-15-IT, RES.I.ST. NAÏVE); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
606	EUCTR2008-007019-33-IT	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.EXPERIENCED; (EUCTR2008-007019-33-IT, RES.I.ST. EXPERIENCED); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
607	EUCTR2008-007347-13-BG	Baxter Innovations GmbH; Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated patients with severe hemophilia A: a Phase IV, open-label, prospective, randomized, controlled, crossover, multiple center study - Advate 3000; (EUCTR2008-007347-13-BG, 060801); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
608	EUCTR2008-	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
	007883-41-FI	Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - Mentor™2; (EUCTR2008-007883-41-FI, F13CD-3720(Mentor™2)); [Last Updated: 7 December 2015].	
609	EUCTR2008-007997-39-DE	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings; (EUCTR2008-007997-39-DE, B1831004(3082B2-4432-WW)); [Last Updated: 19 August 2013].	A2
610	EUCTR2008-008378-29-FR	CHU de Saint-Etienne; A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction - OBSITI; (EUCTR2008-008378-29-FR, 0808128); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
611	EUCTR2008-008436-93-DE	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings; (EUCTR2008-008436-93-DE, B1831006(3082B2-4434-WW)); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
612	EUCTR2009-010147-14-DE	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy - MRI; (EUCTR2009-010147-14-DE, Bay 14-2222/12948); [Last Updated: 14 August 2012].	A4
613	EUCTR2009-010172-21-ES	Elena Santagostino; An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inhibidores - ENJOIH 01; (EUCTR2009-010172-21-ES, ENJOIH01); [Last Updated: 26 August 2013].	A2
614	EUCTR2009-011055-43-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A; (EUCTR2009-011055-43-DE, GENA-08, NCT01125813); [Last Updated: 11 February 2013].	A1
615	EUCTR2009-011145-18-GB	Bio Products Laboratory Ltd; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Treatment of Severe and Moderate Factor X Deficiency - A PK study of BPL's FX in patients with FX deficiency; (EUCTR2009-011145-18-GB, TEN01); [Last Updated: 7 April 2014].	A1
616	EUCTR2009-012150-20-CZ	Bayer HealthCare AG; A phase II/III, randomized, crossover, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973); (EUCTR2009-012150-20-CZ, BAY81-8973/14319); [Last Updated: 5 August 2013].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
617	EUCTR2009-013227-28-FR	LFB BIOTECHNOLOGIES; A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (FVIII:C<1%) Haemophilia A; (EUCTR2009-013227-28-FR, F8VR-0624); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
618	EUCTR2009-014295-21-SE	Biogen Idec Hemophilia Inc.; B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - B-Long; (EUCTR2009-014295-21-SE, 998HB102); [Last Updated: 11 March 2013].	A1
619	EUCTR2009-016029-32-IT	STRUTTURA SEMPLICE GESTIONE-ORG.-FUNZ. HUB EMOFILIA; MECHANISM OF ACTION AND EFFICACY OF AN ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN BASED ON MODULATION OF IMMUNE RESPONSES: A NEW CHANCE FOR HAEMOPHILIA PATIENTS WITH REFRACTORY INHIBITORS ? - ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN; (EUCTR2009-016029-32-IT, ITI-CE-PR); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
620	EUCTR2009-016719-39-CZ	Baxter Innovations GmbH; IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level =2%) Hemophilia B Who are Planned to Enter BAX 326 Study 250901 to investigate a New Recombinant FIX Concentrate - IMMUNINE Pre-Treatment Study; (EUCTR2009-016719-39-CZ, 050901); [Last Updated: 18 September 2012].	A1
621	EUCTR2009-016720-31-GB	Baxter Innovations GmbH, Baxter Healthcare Corporation BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level = 2%) Hemophilia B - BAX 326 pivotal; (EUCTR2009-016720-31-GB, 250901); [Last Updated: 16 October 2012].	A1
622	EUCTR2010-018477-38-DE	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.; (EUCTR2010-018477-38-DE, CSL654_2001); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
623	EUCTR2010-018644-14-DE	Octapharma AG; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A; (EUCTR2010-018644-14-DE, GENA-03); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
624	EUCTR2010-020113-85-DE	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		A (=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors). - SWIFT-ITI; (EUCTR2010-020113-85-DE, CSLCT-BIO-l0-67); [Last Updated: 24 March 2014].	
625	EUCTR2010-020224-22-FR	PTC Therapeutics, Inc; A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (EUCTR2010-020224-22-FR, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
626	EUCTR2010-020558-33-GB	Biogen Idec Hemophilia, Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A - A-LONG; (EUCTR2010-020558-33-GB, 997HA301, 2010-020558-33-SE); [Last Updated: 5 November 2012].	A1
627	EUCTR2010-021781-29-HU	Bayer HealthCare AG; A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy - LEOPOLD-KIDS; (EUCTR2010-021781-29-HU, BAY81-8973/13400); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
628	EUCTR2010-023069-24-FR	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm™2; (EUCTR2010-023069-24-FR, NN7999-3747); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
629	EUCTR2010-023070-40-FR	Novo Nordisk A/S; An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm™3; (EUCTR2010-023070-40-FR, NN7999-3773); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
630	EUCTR2010-023072-17-FR	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigm™4; (EUCTR2010-023072-17-FR, NN7999-3775); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
631	EUCTR2010-023242-69-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01; (EUCTR2010-023242-69-DE, GENA-11); [Last Updated: 2 September 2013].	A1
632	EUCTR2010-023666-46-PL	LFB BIOTECHNOLOGIES; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES; (EUCTR2010-023666-46-PL, F8VR-1006); [Last Updated: 22 October 2012].	A2
633	EUCTR2010-023803-92-GB	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors - adept™2; (EUCTR2010-023803-92-GB, NN1731-3562); [Last Updated: 22 October 2012].	A2
634	EUCTR2010-	Novo Nordisk A/S; Multi-Centre, Open-Label, Randomised	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
	023921-39-GB	Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A; (EUCTR2010-023921-39-GB, NN7008-3893); [Last Updated: 2 October 2012].	
635	EUCTR2011-000323-33-DE	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual cross-over design compared with one fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150. - A Phase 2/ 3 trial to evaluate the efficacy and safety of BAY86-6150; (EUCTR2011-000323-33-DE, BAY86-6150, IMPACT15534); [Last Updated: 26 August 2013].	A2
636	EUCTR2011-000410-18-AT	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A - EARLY PROPHYLAXIS IMMUNOLOGIC CHALLENGE (EPIC) STUDY; (EUCTR2011-000410-18-AT, 061002); [Last Updated: 19 November 2012].	A1
637	EUCTR2011-000413-39-GB	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level = 2%) Hemophilia B Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - BAX 326 Surgery; (EUCTR2011-000413-39-GB, 251002, 251002); [Last Updated: 11 September 2012].	A1
638	EUCTR2011-001033-16-GB	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A - guardian™4; (EUCTR2011-001033-16-GB, NN7008-3809); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
639	EUCTR2011-001142-15-NL	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 2; (EUCTR2011-001142-15-NL, NN7088-3859); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
640	EUCTR2011-001144-30-NL	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 3; (EUCTR2011-001144-30-NL, NN7088-3860); [Last Updated: 24 March 2014].	A2
641	EUCTR2011-001785-17-GB	Octapharma AG; Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII - GENA-13; (EUCTR2011-001785-17-GB, GENA-13, UK Amendment 01 dated 19/08/2011); [Last	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Updated: 11 November 2013].	
642	EUCTR2011-001899-18-GB	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (EUCTR2011-001899-18-GB, OBI-1-302); [Last Updated: 13 May 2013].	A2
643	EUCTR2011-002393-23-DE	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study; (EUCTR2011-002393-23-DE, CSL627_1001); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
644	EUCTR2011-002415-28-DE	CSL Behring GmbH; A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (EUCTR2011-002415-28-DE, CSL654_3001); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
645	EUCTR2011-002437-19-GB	Baxter Innovations GmbH; BAX326 (RECOMBINANT FACTOR IX): A PHASE 2/3 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, AND IMMUNOGENICITY IN PREVIOUSLY TREATED PEDIATRIC PATIENTS WITH SEVERE (FIX LEVEL < 1%) OR MODERATELY SEVERE (FIX LEVEL = 2%) HEMOPHILIA B - BAX326 Pediatric; (EUCTR2011-002437-19-GB, 251101); [Last Updated: 17 June 2013].	A1
646	EUCTR2011-006032-23-AT	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B; (EUCTR2011-006032-23-AT, CSL654_3002); [Last Updated: 1 December 2014].	A1
647	EUCTR2012-001039-30-DE	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, crossover study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain; (EUCTR2012-001039-30-DE, BetHäm2012); [Last Updated: 7 December 2015].	A2
648	EUCTR2012-001309-26-DE	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.; (EUCTR2012-001309-26-GB, CSL689_2001, 2012-001309-26-DE); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
649	EUCTR2012-001309-26-GB	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.; (EUCTR2012-001309-26-GB, CSL689_2001, 2012-001309-26-DE); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
650	EUCTR2012-001336-65-HU	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pedi-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		atric Population with Severe Hemophilia A; (EUCTR2012-001336-65-HU, CSL627_3002); [Last Updated: 10 July 2015].	
651	EUCTR2012-001445-40-GB	Green Cross Corporation; Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A - GreenGene F_P3; (EUCTR2012-001445-40-GB, GreenGeneF_P3); [Last Updated: 22 July 2013].	A2
652	EUCTR2012-001669-34-AT	Med. Univ. Wien, Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie; Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavor of Factor VIII - FVIII PK Study; (EUCTR2012-001669-34-AT); [Last Updated: 10 July 2015].	A4
653	EUCTR2012-005489-37-DE	CSL Behring GmbH; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (EUCTR2012-005489-37-DE, CSL654_3003); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
654	EUCTR2013-000909-24-NL	Erasmus MC; "OPTI-CLOT": Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia. - OPTICLOT; (EUCTR2013-000909-24-NL, 201302-OPTICLOT, 4121); [Last Updated: 20 February 2017].	A2
655	EUCTR2013-001359-11-GB	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - Ph 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures; (EUCTR2013-001359-11-GB, 261204); [Last Updated: 3 April 2017].	A2
656	EUCTR2013-001556-35-GB	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A; (EUCTR2013-001556-35-GB, GENA-21); [Last Updated: 10 July 2015].	A1
657	EUCTR2013-002686-19-IT	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS; (EUCTR2013-002686-19-IT, HIPS-2013); [Last Updated: 10 February 2014].	A1
658	EUCTR2013-003013-18-GB	Biogen Idec Research Ltd; A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-003013-18-GB, 997HA307); [Last Updated: 4 August 2015].	A1
659	EUCTR2013-003240-23-IE	St. James' Hospital; PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial) - PERSONAL trial; (EUCTR2013-003240-23-IE, 967908487); [Last Updated: 7 September 2015].	A3
660	EUCTR2013-	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter,	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
	003262-13-GB	Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-003262-13-GB, CSL627_3001); [Last Updated: 10 April 2017].	
661	EUCTR2013-003629-27-IE	Bioverativ Therapeutic Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - 998HB303 Ireland; (EUCTR2013-003629-27-IE, 998HB303); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
662	EUCTR2013-003742-16-GB	Cangene Europe Limited; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B; (EUCTR2013-003742-16-GB, IB1001-04); [Last Updated: 4 August 2015].	A1
663	EUCTR2013-003997-28-GB	Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH,; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII; (EUCTR2013-003997-28-GB, GENA-15); [Last Updated: 3 February 2014].	A1
664	EUCTR2013-004025-88-DE	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A - pathfinder™6; (EUCTR2013-004025-88-DE, NN7088-3908); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
665	EUCTR2013-004383-62-GB	Green Cross Corporation; An open label Safety and Efficacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-004383-62-GB, GreenGene™F_E_P3); [Last Updated: 3 April 2017].	A2
666	EUCTR2013-005512-10-GB	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A -; (EUCTR2013-005512-10-GB, 997HA306); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
667	EUCTR2013-005579-42-DK	uniQure biopharma B.V.; A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX) administered to adult patients with severe or moderately severe haemophilia B - Phase I/II trial of AAV5-hFIX in severe or moderately severe haemophilia B; (EUCTR2013-005579-42-DK, CT-AMT-060-01); [Last Updated: 14 March 2016].	A1
668	EUCTR2014-000742-30-LT	Baxter Innovations GmbH; A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated pediatric patients with severe hemophilia A - BAX 855 Pediatric;	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(EUCTR2014-000742-30-LT, 261202, NCT02210091); [Last Updated: 10 July 2015].	
669	EUCTR2014-003880-38-GB	BioMarin Pharmaceutical Inc.; A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A; (EUCTR2014-003880-38-GB, 270-201); [Last Updated: 20 February 2017].	A2
670	EUCTR2014-005435-14-NL	Erasmus University Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A. - DAVID; (EUCTR2014-005435-14-NL, 104616); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
671	EUCTR2014-005477-37-GB	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe Hemophilia A - BAX 855 PK-guided Dosing; (EUCTR2014-005477-37-GB, 261303); [Last Updated: 21 August 2017].	A1
672	EUCTR2015-001395-21-GB	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC; (EUCTR2015-001395-21-GB, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: 11 December 2017].	A2
673	EUCTR2015-001486-67-BG	Dimension Therapeutics, Inc.; A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (EUCTR2015-001486-67-BG, 101HEMB01, 16543); [Last Updated: 11 December 2017].	A1
674	EUCTR2015-002136-40-BG	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) - BAX855 PUP study; (EUCTR2015-002136-40-BG, 261203); [Last Updated: 4 September 2017].	A1
675	EUCTR2015-002866-21-DE	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS; (EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884, NCT02622321); [Last Updated: 31 January 2017].	A2
676	EUCTR2015-005327-63-NL	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - pathfinder™7; (EUCTR2015-005327-63-NL, NN7088-4033); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
677	EUCTR2015-005521-39-GB	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - BAX802 in Congenital Hemophilia A with Inhibitors; (EUCTR2015-005521-39-GB, 241502); [Last Updated: 8 August 2016].	
678	EUCTR2015-005524-26-ES	Grifols Biologicals Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIIIIVWF Alphanate® in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemophilia A.; (EUCTR2015-005524-26-ES, GBI1406, 016703); [Last Updated: 8 August 2016].	A2
679	EUCTR2016-000072-17-GB	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS; (EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071, NCT02847637); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
680	EUCTR2016-000073-21-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS; (EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992); [Last Updated: 13 June 2016].	A2
681	EUCTR2016-000510-30-SE	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors - explorer™4; (EUCTR2016-000510-30-SE, NN7415-4310); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
682	EUCTR2016-000614-29-SE	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors - explorer™5; (EUCTR2016-000614-29-SE, NN7415-4255); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
683	EUCTR2016-001094-33-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY; (EUCTR2016-001094-33-ES, BO39182); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
684	EUCTR2016-001464-11-IE	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX; (EUCTR2016-001464-11-IE, ALN-AT3SC-004); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
685	EUCTR2016-001875-57-NL	Erasmus University Medical Center Rotterdam; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions - Little-DAVID; (EUCTR2016-001875-57-NL, 106524); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
686	EUCTR2016-001885-27-PL	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODY-	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		NAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; (EUCTR2016-001885-27-PL, B7841002); [Last Updated: 8 January 2018].	
687	EUCTR2016-002396-99-DE	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - alleviate 1; (EUCTR2016-002396-99-DE, NN7170-4213, 2016-002396-99-AT); [Last Updated: 16 January 2017].	A2
688	EUCTR2016-003681-34-BG	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (EUCTR2016-003681-34-BG, WIL-27, 2016-003681-34-HU); [Last Updated: 13 November 2017].	A1
689	EUCTR2016-003821-40-GB	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial -; (EUCTR2016-003821-40-GB, NN7170-4345); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
690	EUCTR2016-004087-19-ES	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing agent prophylaxis. - ATLAS-PPX; (EUCTR2016-004087-19-ES, ALN-AT3SC-009); [Last Updated: 16 October 2017].	A2
691	EUCTR2016-004366-25-PT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS; (EUCTR2016-004366-25-PT, MO39129); [Last Updated: 30 October 2017].	A2
692	IRCT201010174952N1	tarbiat modares university; The Effect of 6 Weeks Resistance Training and Combined Resistance Training with Pulsed Electromagnetic Stimulation on bone biomarkers and Balance in Severe Haemophilia A with Osteoporosis -; (IRCT201010174952N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
693	IRCT201104106161N1	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi; Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates - SIPPET; (IRCT201104106161N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
694	IRCT201202106302N2	AryoGen Biopharma Company; Efficacy analysis of Recombinant factor VIIa (Aryogen) in Comparison with Novoseven® on patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors -; (IRCT201202106302N2); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
695	IRCT2013020612380N1	Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences; The effect of psychological empowerment on using coping mechanisms, stress, anxiety and depression in hemo-	A7

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		philiac adolescents in comparison without taking it; (IRCT201502079267N4); [Last Updated: 17 November 2015].	
696	IRCT2014082018870N1	Aryogen biopharma co.; Comparing the cost-effectiveness of two alternative bypassing agents (aryoseven & feiba) for patients with hemophilia A complicated by an inhibitor in Iran -; (IRCT2013020612380N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
697	IRCT2014101218870N2	Saman daroo 8 Pharmaceutical Company; Study on Safety and Efficacy of the Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company (Safacto) in Comparing with Plasma-derived Factor VIII in Patients with Sever Hemophilia A,Exposing to Factor VIII for More Than 50 Days. -; (IRCT2014082018870N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
698	IRCT2014101418833N1	Saman daroo 8 Pharmaceutical Company; Study on Safety and Efficacy of the Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company (Safacto) in Comparing with Recombinant Factor VIII of Pfizer Pharmaceutical Company (Xyntha) in Patients with Sever Hemophilia A,Exposing to Factor VIII for More Than 50 Days -; (IRCT2014101218870N2); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
699	IRCT201502079267N4	Vice-chancellor for research -Shiraz University of Medical Science; Effect of educational video games on self efficacy among 8-12 year old hemophilia children -; (IRCT2014101418833N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
700	IRCT2016120231193N1	AryoGen Pharmed; A Randomized, Multi-center, Single Dose, Cross over Study Comparing the Pharmacokinetic of Bio-similar EPTACOG Alfa with NOVOSEVEN®, in Patients with Congenital Factor VII Deficiency; (IRCT2016120231193N1); [Last Updated: 31 January 2017].	A2
701	IRCT2017021831193N2	AryoGen Pharmed; A Randomized, Multicenter, Double blind, Single doses Study Comparing the Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety of Biosimilar EPTACOG Alfa with Novoseven®, in Patient with Hemophilia A or B with Inhibitors; (IRCT2017021831193N2); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
702	ISRCTN02847428	Baxter (Italy); To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Hilterapia® (High Intensity Laser Therapy) in the chronic articular inflammatory processes in haemophilic adult patients: an interventional pilot multicentre study; (ISRCTN02847428, HILT-haemophilia-2011); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
703	ISRCTN04929580	Radboud University Nijmegen Medical Center (Netherlands); In vivo changes in haemostasis after intravenous administration of plasma-derived factor VII and recombinant factor VII(a): a randomised controlled cross over multicentre intervention study; (ISRCTN04929580, PSTOL20); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
704	ISRCTN57549638	Octapharma GmbH; Prevention of bleeding in haemophilia A by prophylactic treatment with Nuwiq® : a prospective, mul-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		ti-national, non-interventional study to evaluate routine practice prophylactic treatment schedules – NIS-Previq; (ISRCTN57549638, GENA-100); [Last Updated: 17 October 2016].	
705	ISRCTN63283043	Canterbury Christ Church University (UK); Nurse-facilitated Adherence Therapy for Haemophilia (AnTHem Trial): a cluster randomised controlled trial; (ISRCTN63283043, 13/SC/0549); [Last Updated: 27 November 2017].	A2
706	ISRCTN71212110	Octapharma AG (Switzerland); Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII; (ISRCTN71212110, GENA-03); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
707	ISRCTN87293301	Octapharma AG (Switzerland); Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A; (ISRCTN87293301, 2008-006172-29 , GENA-09); [Last Updated: 13 January 2015].	A2
708	ISRCTN90038418	Octapharma AG (Switzerland); Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A; (ISRCTN90038418, 2009-014422-41 , GENA-04); [Last Updated: 13 January 2015].	A2
709	ISRCTN95296852	Oxford University Hospitals NHS Trust; Global haemostasis assays: their use in patients with haemophilia; (ISRCTN95296852, 1.0); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
710	JPRN-JapicCTI-121934	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Phase 1 study of ACE910 in healthy volunteers and hemophilia A patients; (JPRN-JapicCTI-121934); [Last Updated: 6 November 2017].	A2
711	JPRN-JapicCTI-132195	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Extension study of the Phase 1 study of ACE910 in hemophilia A patients; (JPRN-JapicCTI-132195); [Last Updated: 6 November 2017].	A2
712	JPRN-JapicCTI-152888	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers; (JPRN-JapicCTI-152888); [Last Updated: 6 November 2017].	A1
713	JPRN-JapicCTI-163298	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., F. Hoffmann-La Roche Ltd. ; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-163298); [Last Updated: 6 November 2017].	A2
714	JPRN-JapicCTI-173710	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 2 WEEKS AND 4 WEEKS IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS AGED LESS THAN 12 YEARS WITHOUT FVIII INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-173710); [Last Updated: 6 November 2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
715	JPRN-UMIN000001667	Saga Medical School Hospital; Genetic diagnosis of factor V deficiency; (JPRN-UMIN000001667); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
716	JPRN-UMIN000015804	takedani hidyeuki; Deep venous thrombosis after total knee joint arthroplasty in hemophilia; (JPRN-UMIN000015804); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
717	JPRN-UMIN000017611	National Center for Global Health and Medicine; Development and evaluation of a new toothbrush tailored for hemophiliacs with severe elbow arthropathy; (JPRN-UMIN000017611); [Last Updated: 19 June 2017].	A2
718	JPRN-UMIN000019114	National Center for Global Health and Medicine; The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia; (JPRN-UMIN000019114); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
719	JPRN-UMIN000019659	National center for global health and medicine; A pilot study to evaluate efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir for HCV genotype 3 infection in HIV and HCV co-infected hemophiliacs; (JPRN-UMIN000019659); [Last Updated: 24 April 2017].	A2
720	JPRN-UMIN000020947	National Center for Global Health and Medicine; The study on the effects of outpatient rehabilitation in HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia cases.; (JPRN-UMIN000020947); [Last Updated: 12 September 2017].	A2
721	JPRN-UMIN000021544	Tokyo Medical University; Evaluation of the effectiveness and safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir in the treatment for HCV or HIV/HCV with hemophilia; (JPRN-UMIN000021544); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
722	JPRN-UMIN000021773	National Center for Global Health and Medicine, AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine The study for the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in HIV-infected hemophilia; (JPRN-UMIN000021773); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
723	JPRN-UMIN000026836	National Center for Global Health and Medicine; The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia(2017); (JPRN-UMIN000026836); [Last Updated: 10 October 2017].	A2
724	JPRN-UMIN000028834	Nagasaki University Hospital; Multicenter observation study to examine the usefulness of transgenic blood coagulation factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) preparation for domestic pediatric hemophilia A patients; (JPRN-UMIN000028834); [Last Updated: 6 November 2017].	A4
725	KCT0002404	Kyung Hee University Hosipital at Gangdong; Continuous infusion versus bolus infusion of clotting factor following total knee arthroplasty in patients with haemophilia; (KCT0002404); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
726	NCT00000582	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors (NCT00000582, 302); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
727	NCT00000705	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Phase I Trial to Evaluate Azidothymidine (AZT) in the Treatment of HIV Infections in Patients With Hemophilia; (NCT00000705, 10993, ACTG 017); [Last Updated: 19 February 2015].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
728	NCT00001104	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Placebo Controlled Trial To Evaluate Zidovudine (ZDV) in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Hemophilic Patients; (NCT00001104, 11012, ACTG 036); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
729	NCT00002276	University of Pittsburgh; Study of Bleeding Tendency, Platelet Function, and Pharmacokinetics of Azidothymidine (AZT) and Motrin (Ibuprofen) in HIV-Infected Hemophiliacs; (NCT00002276, 044A); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
730	NCT00002386	Merck Sharp & Dohme Corp.; A Multiclinic, Open Pilot Study to Investigate the Effect of Combination Antiretroviral Therapy Including Indinavir Sulfate on Coagulation Factors, on Platelet Aggregation, and on Factor VIII/IX Half-Life in HIV-1 Seropositive Patients With Hemophilia A or B; (NCT00002386, 065-00, 246J); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
731	NCT00004801	National Center for Research Resources (NCRR), University of North Carolina Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency (NCT00004801, UNCCH-621, 199/11956); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
732	NCT00005304	Baylor College of Medicine, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs (NCT00005304, R01HL037951, 3005); [Last Updated: 21 December 2015].	A1
733	NCT00005305	University of North Carolina, Chapel Hill, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prevalence and Consequences of Hepatitis Delta Virus Infection in Hemophiliacs; (NCT00005305, R01HL037974, 3006); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
734	NCT00005309	Puget Sound Blood Center, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs (NCT00005309, R01HL043512, 3012); [Last Updated: 15 February 2016].	A2
735	NCT00005518	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors (NCT00005518, R01HL061937, 5038); [Last Updated: 23 May 2016].	A4
736	NCT00007371	University of North Carolina, Chapel Hill, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings; (NCT00007371, R01HL064817, 954); [Last Updated: 3 October 2016].	A2
737	NCT00018772	Department of Veterans Affairs; 2779 Epidemiology of Genetic and Acquired Risk Factors for Venous Thrombosis; (NCT00018772, HEMA-013-98F); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
738	NCT00037544	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label Study to Characterize the Safety and Efficacy of BDDrFVIII Manufactured by the Albumin Free Process (ReFacto AF) in the Treatment of Previously Treated Patients (PTP) With Severe Hemophilia A; (NCT00037544, 3082B1-306); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
739	NCT00037557	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX®) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B; (NCT00037557, 3090A1-301); [Last Updated: 19 February 2015].	
740	NCT00038909	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Factor VIII Mutation Testing Program in Previously Untreated Patients (PUPs) With Hemophilia A Participating in ReFacto® Study; (NCT00038909, 3082A1-302); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
741	NCT00038935	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Single Dose, Randomized, Double-Blind, 2-Period Crossover Study in Patients With Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Human Factor VIII (BDDrFVIII) Manufactured by the Current Process (ReFacto) and by an Albumin Free Manufacturing Process (ReFacto AF); (NCT00038935, 3082B1-305); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
742	NCT00055341	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Prospective Multicenter, Phase II, Open Label, Controlled Trial Evaluating the Response of Hepatitis C Virus (HCV) to Pegylated Interferon Alpha-2A and Ribavirin in Hemophilic Patients With and Without Coinfection With the Human Immunodeficiency Virus (HIV); (NCT00055341, 5R01AI049508-02, 1R01AI49508-01); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
743	NCT00056589	Novo Nordisk A/S; A Phase 1 Escalating Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII in Patients With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00056589, F13-1663); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
744	NCT00076557	Avigen, Stanford University, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, University of Washington, The University of Texas Health Science Center, Houston, University of Campinas, Brazil, Christian Medical College, Vellore, India, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia A Phase I Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX Into the Liver; (NCT00076557, BB IND 9398); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
745	NCT00092976	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Phase IV Study of the Safety and Efficacy of ReFacto® (Moroctocog Alfa, B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII) in Subjects With Hemophilia A Undergoing Major Surgery Monitored Using the Chromogenic Substrate Assay at the Local Laboratory; (NCT00092976, 3082A2-401); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
746	NCT00093171	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX®) in Previously Treated Patients (PTPs) With Hemophilia B (FIX:C =2%); (NCT00093171, 3090A1-302); [Last Updated: 19 February 2015].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
747	NCT00093210	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Double-Blind, Randomized, Crossover Evaluation of the Pharmacokinetics of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R); and an Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of rFIX-R in Previously Treated Patients With Moderate to Severe (FIX:C=2%) Hemophilia B; (NCT00093210, 3090A1-304); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
748	NCT00108758	Novo Nordisk A/S; Exploratory, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Uncontrolled Trial Evaluating the Efficacy of Activated Recombinant Factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in Secondary Bleeding Prophylaxis in Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT00108758, F7HAEM-1505); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
749	NCT00108797	Novo Nordisk A/S; NovoSeven® (rFVIIa) by Single Dose for Home Treatment of Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Pilot, Double-Blind Study Versus Standard Multiple Doses of NovoSeven® and Open-Label FEIBA®; (NCT00108797, F7HAEM-2068); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
750	NCT00125164	Ipsen; Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Prepubertal Children With Growth Failure Associated With Primary IGF-1 Deficiency: A Phase 3, Randomized, Open Label, Observation-Controlled, Multicenter, Parallel-Dose Comparison Trial; (NCT00125164, MS301); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
751	NCT00125190	Ipsen; Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Short Stature Associated With Primary IGF-1 Deficiency: A Multi-Center, Open Label, Concentration-Controlled Study; (NCT00125190, MS308); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
752	NCT00127543	Children's Mercy Hospital Kansas City; Kid Cards: Teaching Kids About Medicines; (NCT00127543, 05 06-089E); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
753	NCT00139828	Sanquin; Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® 100 IU/ml Powder and Solvent for Solution for Injection(Human Coagulation Factor IX)(Human Plasma Derived Factor IX Product, Freeze Dried); (NCT00139828, KB2000.03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
754	NCT00141843	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Randomized Two-Way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII,Refacto AF) With a Full Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII,Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A.; (NCT00141843, 3082B2-310); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
755	NCT00151385	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Multicenter Study to Describe the Immunogenic Epitope(s) of Factor VIII in Previously Treated Patients With Congenital Hemophilia A Who Develop De Novo Factor VIII Inhibitors While Receiving Factor VIII Infusion Therapy.; (NCT00151385, 3082A-101342); [Last Updated: 19 February	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		2015].	
756	NCT00157040	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor (rAHF-PFM) Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins: Evaluation of Pharmacokinetics, Immunogenicity, Efficacy and Safety in Previously Treated Pediatric Patients With Hemophilia A; (NCT00157040, 060101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
757	NCT00157053	Baxalta now part of Shire; Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, Efficacy and Immunogenicity of rAHF-PFM in Previously Treated Hemophilia A Patients - A Continuation Study; (NCT00157053, 060102); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
758	NCT00157105	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor (rAHF PFM) Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins: Evaluation of Safety and Efficacy in Hemophilia A Patients Undergoing Surgical or Invasive Procedures; (NCT00157105, 069902); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
759	NCT00157157	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients With Hemophilia A; (NCT00157157, 060103); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
760	NCT00162019	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Immunogenicity, Safety, and Efficacy of IMMUNATE Solvent Detergent (IMMUNATE SD) in Previously Treated Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT00162019, 040201); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
761	NCT00166309	Skane University Hospital; FENOC: The FEIBA NovoSeven Comparative Study; (NCT00166309, FENOC); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
762	NCT00166387	Skane University Hospital; Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS); (NCT00166387, HIGS); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
763	NCT00167973	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX®(Nonacog Alfa, Recombinant Human Factor IX) for Usual Use; (NCT00167973, 3090A-101039); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
764	NCT00168051	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients With Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of ReFacto (B-domain Deleted Recombinant Human Factor VIII (BDDrFVIII) and Advante (a Full-length Recombinant Factor VIII (FLrFVIII); (NCT00168051, 3082A-101711/3082A1-900); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
765	NCT00178607	The University of Texas Health Science Center, Houston; Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia; (NCT00178607, Inhibitors); [Last Updated: 23 May 2016].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
766	NCT00189982	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins (ADVATE rAHF-PFM): Safety Monitoring in Pediatric Patients Diagnosed With Severe to Moderately Severe Hemophilia A - A Continuation of Baxter Clinical Study 060101; (NCT00189982, 060401); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
767	NCT00195221	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Retrospective Study to Describe the Incidence of Moderate to Severe Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B; (NCT00195221, 3090A-101657); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
768	NCT00195442	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Pharmacovigilance Evaluation Of Refacto In Usual Care Settings; (NCT00195442, 3082A-100690); [Last Updated: 19 October 2017].	A5
769	NCT00207597	Centers for Disease Control and Prevention; A Clinical Trial of Primary Prophylaxis Against Joint Disease in Children With Severe Hemophilia; (NCT00207597, U27/CCU812106, CDC-NCBDDD-1455); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
770	NCT00212459	New York Presbyterian Hospital; A Prospective Randomized Pilot Study on the Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs; (NCT00212459, Bleeding Logs); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
771	NCT00212472	New York Presbyterian Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust An International Randomised Controlled Trial Of Immune Tolerance Induction; (NCT00212472, ITI); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
772	NCT00213473	University Hospital, Rouen; Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study; (NCT00213473, 2001/001/HP); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
773	NCT00214734	Baxalta now part of Shire, Baxter BioScience Evaluation of Safety, Efficacy, and Immunogenicity of ADVATE in Hemophilia A- An ADVATE Post-authorization Safety Surveillance (PASS) Study; (NCT00214734, ADVATE PASS); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
774	NCT00231751	Skane University Hospital; The Malmö International Brother Study (MIBS); (NCT00231751, MIBS); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
775	NCT00243386	Baxalta now part of Shire; Advate Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method (ADVATE rAHF-PFM): A Phase 4 Study Comparing Two Prophylactic Regimens in Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT00243386, 060201); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
776	NCT00243659	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (NCT00243659, 3082B2-311); [Last Updated: 19 October 2017].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
777	NCT00244114	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; In Vitro Evaluation Of Allergic Reactions In Hemophilia B Subjects Who Have Exhibited A Systemic Allergic Response After Exposure To BeneFIX (Nonacog Alfa; Recombinant Factor IX); (NCT00244114, B1821003, 3090A-101795, 3090A1-900); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
778	NCT00245245	Octagen Corporation, Biomeasure Inc, Ipsen Group An Open-Label Study of the Hemostatic Activity, Pharmacokinetics and Safety of OBI-1 (B-Domain Deleted Recombinant Porcine FVIII), When Administered by Intravenous Injection, to Control Non-Life and Non-Limb Threatening Bleeding Episodes in Congenital Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Human FVIII; (NCT00245245, NIH Grant 2R44 HL064497-02, OBI-1 - 201); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
779	NCT00245297	Recoly N.V.; A Patient-Blinded, Randomized, Comparative, Multicenter, Crossover, (Liposome) Dose Finding Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes.; (NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
780	NCT00279578	University of Aarhus; Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A - Effect of Recombinant Factor VIII and Tranexamic Acid; (NCT00279578, 20050184); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
781	NCT00281333	Sheba Medical Center; The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients.; (NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
782	NCT00284193	Sheba Medical Center; Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII; (NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
783	NCT00289536	Baxalta now part of Shire; Advate Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method (ADVATE rAHF-PFM): A Phase 4 Study to Determine the Pharmacokinetic Response of Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A to Different Doses of ADVATE rAHF-PFM; (NCT00289536, 060403); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
784	NCT00306670	Georgetown University, Genentech, Inc. ; A Prospective, Phase II/III Randomized, Mult-institutional Controlled, Open-label, Phase II Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT00306670, U2688); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
785	NCT00323856	Grifols Biologicals Inc.; Phase IV A Study of Immunologic Safety for Alphanate in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT00323856, GBI 04-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
786	NCT00324493	Christian Medical College, Vellore, India; Musculoskeletal Function in Hemophilia in Developing Countries; (NCT00324493, MUSFIH2004); [Last Updated: 19 February 2015].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
787	NCT00331006	New England Research Institutes, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Genentech, Inc. ; Rituximab for the Treatment of Inhibitors in Congenital Hemophilia A (A TMH CTN Study); (NCT00331006, U01HL072268, U01HL072274, U01HL072290, U01HL072033, U01HL072291, U01HL072248, U01HL072355, U01HL072283, U01HL072346, U01HL072331, 374); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
788	NCT00340548	National Cancer Institute (NCI); Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3); (NCT00340548, 02-C-N173, 999902173); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
789	NCT00341705	National Cancer Institute (NCI), Multicenter Hemophilia Cohort Study The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study; (NCT00341705, 01-C-N170, 999901170); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
790	NCT00344435	National Cancer Institute (NCI); Factor VIII Inhibitor Formation: Identifying Predisposing Genetic Factors; (NCT00344435, 05-C-N160, 999905160); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
791	NCT00364182	Pfizer; A Multicenter, Open-Label Study To Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) In Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT00364182, B1821002, 3090A1-400); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
792	NCT00375323	Medical University of Vienna; Effects of Recombinant Factor VIIa (NovoSeven?) on Restoring Coagulation Activation in Patients With Hemophilia A and Antibodies to Factor VIII; (NCT00375323, NovoSeven 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
793	NCT00475072	Hoffmann-La Roche; An Open Label Study to Evaluate the Safety and Effect on Sustained Virological Response of PEGASYS Plus Ribavirin in Patients With Hemophilia A and Chronic Hepatitis C; (NCT00475072, ML16814); [Last Updated: 7 November 2016].	A2
794	NCT00484185	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B; (NCT00484185, B1821005, 3090X1-4403); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
795	NCT00515710	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia A Long-Term Follow-Up Study in Subjects With Sever Hemophilia B Who Received Adeno-Associated Viral Vectors Expressing Human Factor IX; (NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
796	NCT00543439	Pfizer; An Open-label Study To Evaluate Prophylaxis Treatment, And To Characterize The Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics Of B-domain Deleted Recombinant Factor Viii Albumin Free (Moroctocog Alfa [Af-cc]) In Children With Hemophilia A; (NCT00543439, B1831001, 2006-005575-17, 3082B2-313); [Last Updated: 22 January 2018].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
797	NCT00571584	Novo Nordisk A/S; rFVIIa (NovoSeven®) for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Double-blind Study of a Single High Dose Versus Standard Multiple Doses of rFVIIa; (NCT00571584, F7HEAM-1510); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
798	NCT00572156	Ipsen; Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) and Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-1 rhIGF-1) Combination Therapy in Children With Short Stature Associated With IGF-1 Deficiency: A Six-year, Randomized, Multicenter, Open-label, Parallel-group, Active Treatment Controlled, Dose Selection Trial; (NCT00572156, MS316); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
799	NCT00581126	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Evaluation of Efficacy and Safety of Benefix®- Coagulation Factor ix, Recombinant, in Previously Treated Patients With Hemophilia b.; (NCT00581126, 3090A-100932); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
800	NCT00581438	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Actual Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain; (NCT00581438, 3082A-102378); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
801	NCT00606060	Bayer; Safety and Efficacy of Continuous Infusion of Recombinant Factor VIII - Sucrose-formulated (BAY 14 2222) Concentrate in Patients With Hemophilia A Undergoing Major Elective Surgery.; (NCT00606060, 11486); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
802	NCT00621673	Bayer; Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Subjects With Severe Hemophilia A When Switched From a Replacement Therapy With a rFVIII Produced by a Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Line to a rFVIII Produced by a Baby Hamster Kidney (BHK) Cell Line (Kogenate® FS). (NCT00621673, 12112); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
803	NCT00623480	Bayer; Randomized, Controlled, Parallel, Prospective Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects, as Applicable, Compared to That of Episodic Treatment; (NCT00623480, 2008-000985-21, 12800); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
804	NCT00629837	Bayer; A Randomized, Double-blind, Cross-over Study to Determine the Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980 in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00629837, LipLong, 11876); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
805	NCT00632814	Bayer; A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated Hemophilia A Pediatric Population.; (NCT00632814, 2014-005253-39, 12684); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
806	NCT00638001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy (NCT00638001, READ-LOBET-01); [Last Updated: 19	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		February 2015].	
807	NCT00640289	Children's Hospital of Orange County, CSL Behring Clinical Research Study of Factor XIII Concentrate From Human Plasma Fibrogammin P in Patients With Factor XIII Deficiency; (NCT00640289, BB-IND5986); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
808	NCT00666406	Baxalta now part of Shire; Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A: a Phase IV, Prospective, Randomized, Controlled, Cross-over, Single Center Study; (NCT00666406, 060601); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
809	NCT00697320	Novo Nordisk A/S; Efficacy of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VII): Non-interventional Study in Patients With Congenital Haemophilia With Inhibitors, Acquired Haemophilia, Factor FVII Deficiency, and Glanzmann's Thrombasthenia; (NCT00697320, F7HAEM-1921); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
810	NCT00697385	Mary M. Gooley Hemophilia Center; Open Label Continuation Study for the Use of Cyclokapron for Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders; (NCT00697385, 758-A-03-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
811	NCT00703911	Novo Nordisk A/S; A Prospective Observational Registry on the Use of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VIIa) for on Demand Treatment of Mild to Moderate Bleeds in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT00703911, F7HAEM-3507); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
812	NCT00707772	Baqiyatallah Medical Sciences University, Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tehran Hepatitis Center, Guilan Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti Medical University, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Iran University of Medical Sciences, Firoozgar Hospital A Study on PEGASYS® (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS® (Ribavirin) in Iranian Hemophilic Patients With Chronic Hepatitis C Infection; (NCT00707772, BRCGL-07-03, BRCGL-07-03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
813	NCT00708331	EyeKon Medical, Inc.; SC25-FOLD Hydrophilic Acrylic Intraocular Lens; (NCT00708331, EyeKon SC25-FOLD); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
814	NCT00710619	Novo Nordisk A/S; Dosing Observational Study in Hemophilia Subjects With Inhibitors: A Phase IV Diary Study in Subjects Prescribed NovoSeven® as First Line on Demand Therapy for Acute Bleeding Episodes; (NCT00710619, F7HAEM-1965); [Last Updated: 28 November 2016].	A2
815	NCT00714415	Pfizer; Pharmacovigilance Evaluation Of Benefix (Registered) In Germany And Austria; (NCT00714415, B1821011, 3090A1-4406); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
816	NCT00716716	Bioverativ Therapeutics Inc., Syntonix Pharmaceuticals, Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Phase I/IIa Safety and Pharma-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		cokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients; (NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001); [Last Updated: 16 December 2017].	
817	NCT00717626	The Hospital for Sick Children; Pilot Study of Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A; (NCT00717626, 1000012140); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
818	NCT00735579	Klinikum St. Georg gGmbH; Incidence of Wound-healing-abnormalities in Major Abdominal Surgery - Association With Factors of Coagulation; (NCT00735579, Stu08/0022, EK-BR-21/08-1); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
819	NCT00747604	Ipsen; Increlex® (Mecasermin [rDNA Origin] Injection) Growth Forum Database - IGFD Registry: A Patient Registry for Monitoring Long-term Safety and Efficacy of Increlex; (NCT00747604, W-TG-52800-010 (MS305)); [Last Updated: 13 April 2015].	A1
820	NCT00749476	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Reformulated BeneFIX Efficacy and Safety After Conversion From a pdFIX; (NCT00749476, 3090X1-4405); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
821	NCT00759655	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age In Usual Care Settings; (NCT00759655, B1831002, 3082B2-3315-WW, 3082B2-3315); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
822	NCT00765726	Pfizer; A Postauthorization Safety Surveillance Study Of Xyntha In Usual Care Settings; (NCT00765726, B1831003, 3082B2-4418); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
823	NCT00768287	Aptevo BioTherapeutics; Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B; (NCT00768287, IB1001-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
824	NCT00782470	Bayer; A Prospective, Non-interventional, Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Subjects With Severe Hemophilia A Receiving Prophylaxis and On-demand Treatment Regimen; (NCT00782470, 12749); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
825	NCT00797381	Shanghai Public Health Clinical Center, Merck Sharp&Dohme Corp. ; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety, Tolerability of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia; (NCT00797381, CN2009); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
826	NCT00798499	AstraZeneca; A Multi Centre Study With no Treatment, Designed to Gain Information About the Haemophilia Patient Population; (NCT00798499, D0960M00006); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
827	NCT00824798	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Gait Evaluation in Haemophiliac Patients; (NCT00824798, READ-LOBET-02, READ-LOBET-02); [Last Updated: 19 February 2015].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
828	NCT00835068	Pfizer; Post Marketing Observational Study Of Reformulated BeneFIX; (NCT00835068, B1821007, 3090X1-4409); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
829	NCT00837356	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Multi-national Open-label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects With Haemophilia A; (NCT00837356, 2008-002157-21, NN7008-3522); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
830	NCT00839202	Children's Hospital Los Angeles, University of Vermont Pharmacokinetic (PK) Analysis of a Novel Immunoassay in Hemophilia A; (NCT00839202, CCI-06-0069-CR002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
831	NCT00840086	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open-label, Non-controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects With Haemophilia A. Sub-trial: Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A; (NCT00840086, 2008-003960-20, 101151, NN7008-3543); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
832	NCT00845819	Seoul National University Hospital, Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.; Randomized Phase II Study of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) on Oral Mucositis Induced by Intensive Chemotherapy for Hematologic Malignancies; (NCT00845819, SNUH-Hema-1001); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
833	NCT00853086	Novo Nordisk A/S; United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation (UKHCDO) - Novo Nordisk Collaboration on NovoSeven® Post Marketing Follow-up Measures; (NCT00853086, U1111-1130-5940, F7HAEM-3537); [Last Updated: 28 November 2016].	A2
834	NCT00864552	Bayer; International PMS Study - KOGENATE Bayer; (NCT00864552, 12252 - KG0201CH,, 12253 - KG0201BE,, 12256 - KG0201AT,, 12258 - KG0201IT,, 12259 - KG0201GR,, 12260 - KG0201ES,, 12261 - KG0201FR,, 12264 - KG0201SE,, 12266 - KG0201NL, 11145); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
835	NCT00866606	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT00866606, B1821004, 3090A1-3305); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
836	NCT00868530	Pfizer; An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With Xyntha (B Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) In Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT00868530, B1831015, 3082B2-3316); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
837	NCT00874926	Bayer; Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS; (NCT00874926, KG0702, 13405); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
838	NCT00879541	CSL Behring, Parexel A Phase II, Multicentre, Double-blinded, Randomised, Cross-over Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Biostate® in Subjects With	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Haemophilia A.; (NCT00879541, 1472, CSLCT-BIO-07-47); [Last Updated: 19 February 2015].	
839	NCT00882778	Novo Nordisk A/S; Prophylactic Treatment With Recombinant Factor VIIa (rFVIIa, NovoSeven®) in Haemophilia Patients With Inhibitors; (NCT00882778, F7HAEM-3695); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
840	NCT00883090	CSL Behring; A 12 Week, Multicenter, Pharmacokinetic and Safety Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00883090, 2009-010387-41, 1479, BI71023_2002); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
841	NCT00884390	Pfizer; A Postauthorization Safety Surveillance Study Of Patients Switching To ReFacto AF From ReFacto Or Other Factor VIII Products In Usual Care Settings; (NCT00884390, 3082B2-4432); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
842	NCT00885742	CSL Behring; A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3b Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00885742, 1482, 2009-010722-19, BI71023_3001); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
843	NCT00895037	Pfizer; Refacto Af (Registered) Pharmacovigilance Study; (NCT00895037, B1831016, 3082B2-4420); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
844	NCT00914459	Pfizer; A Non-randomized, Open-label Study To Evaluate The Pharmacokinetics, Safety And Efficacy Of Refacto Af In Previously Treated Pediatric Subjects Less Than Twelve Years Of Age With Severe Hemophilia A (Fviii:c <1%). (NCT00914459, B1831005, 2008-008435-29, 3082B2-4433); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
845	NCT00916032	Baxalta now part of Shire; Pharmacokinetic Comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (Using One 3000 IU Potency Vial) With 3000 IU Advate (rAHF PFM) (Using Two 1500 IU Potency Vials) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: a Phase 4, Open-label, Prospective, Randomized, Controlled, Crossover, Multiple Center Study; (NCT00916032, 060801); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
846	NCT00922597	Bayer; Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery - NO PEACKS; (NCT00922597, KG0701, 13213); [Last Updated: 28 April 2015].	A2
847	NCT00922792	Novo Nordisk A/S; An Open, Non-Randomised Single and Multiple Dose Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Patients With Haemophilia A and B; (NCT00922792, 2009-010080-16, NN7128-3700); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
848	NCT00927992	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain; (NCT00927992, 3082B1-4436, B1831011); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
849	NCT00930176	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Treatment of Severe and Moderate Factor X Deficiency.; (NCT00930176, Ten01); [Last Updated: 19 October 2017].	
850	NCT00932555	Bayer; EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan; (NCT00932555, KG0803, 14344); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
851	NCT00936312	Weill Medical College of Cornell University, Bayer, University Hospital, Bonn Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study; (NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
852	NCT00936845	Weill Medical College of Cornell University, CSL Behring, University of Pennsylvania Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study; (NCT00936845, Females with Hemophilia); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
853	NCT00945906	CSL Behring; A Prospective, Multicenter, Open Enrollment Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00945906, 1488, BI71023_3002); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
854	NCT00947193	PTC Therapeutics, Genzyme, a Sanofi Company A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
855	NCT00951873	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Local Tolerability of Ascending Subcutaneous Doses of Long Acting-rFVIIa in Healthy Male Subjects; (NCT00951873, 2009-011267-37, NN7129-3754); [Last Updated: 23 May 2016].	A1
856	NCT00952822	Baxalta now part of Shire; A Phase 1, Prospective, Randomized, Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of rAHF-PFM Reconstituted in 2 mL Versus 5 mL SWFI in Previously Treated Severe Hemophilia A Patients; (NCT00952822, 060702); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
857	NCT00956345	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Ascending Intravenous Doses of 40K Pegylated Recombinant FIX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B.; (NCT00956345, 2009-011085-28, 090857, NN7999-3639); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
858	NCT00969319	Bayer; Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America; (NCT00969319, KG0802, 14285); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
859	NCT00972296	Oregon Health and Science University; Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia; (NCT00972296, DOleson); [Last Updated: 16	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		December 2017].	
860	NCT00979238	St. Jude Children's Research Hospital, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Hemophilia of Georgia, Inc., Children's Hospital of Philadelphia An Open Label Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector (scAAV 2/8-LP1-hFIXco) For Gene Transfer in Hemophilia B; (NCT00979238, 5R01HL094396, AGT4HB); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
861	NCT00984126	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A; (NCT00984126, 2008-005945-46, U1111-1111-9377, JapicCTI-101357, NN7008-3568); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
862	NCT00994929	University of Pittsburgh; Phase II Biologic Effects Study of Recombinant Interleukin-11 (rhIL-11, Neumega) in Subjects With Moderate or Mild Hemophilia A, or Von Willebrand Disease Unable to Use DDAVP; (NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
863	NCT00995046	Hospices Civils de Lyon; Optimizing Prophylaxis in Patients With Severe Haemophilia A by Tailoring the Infusions to Individual Patients' Needs Using the Calibrated Automated Thrombin Generation Test; (NCT00995046, 2007.482); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
864	NCT01000844	University of Colorado, Denver, Bayer, Rush University Medical Center, Phoenix Children's Hospital, The University of Texas Health Science Center, Houston, Oregon Health and Science University, Emory University, University of Texas Southwestern Medical Center, Palmetto Health, Indiana University School of Medicine, Intermountain Health Care, Inc., Ann&Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago Continuation of Children Enrolled in Protocol #95-011, 'A Randomized Prospective Study for the Prevention of Joint Disease in Children With Severe Factor VIII Deficiency'; (NCT01000844, 01-0436); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
865	NCT01027364	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT01027364, 2009-014295-21, 998HB102); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
866	NCT01027377	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Crossover, Dose-Escalation, and Multi-Center Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01027377, 998HA101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
867	NCT01029340	Bayer; A Two Part Randomized Cross-Over Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Profile of Plasma Protein-Free Recombinant FVIII Formulated With Sucrose	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(BAY81-8973) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A Under Prophylaxis Therapy; (NCT01029340, 2009-012149-43, 12954); [Last Updated: 19 October 2017].	
868	NCT01029808	Sahlgrenska University Hospital, Sweden; Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B; (NCT01029808, VGAO002); [Last Updated: 31 October 2016].	A4
869	NCT01034904	CSL Behring; A Prospective Non-Interventional Study to Describe Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Moderate or Severe Hemophilia A Using Recombinant Factor VIII (Helixate FS). (NCT01034904, CE1250_5002_CA); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
870	NCT01053715	CSL Behring; A European, Prospective, Non-Interventional Study to Assess Health Related Quality of Life and to Identify Key Transitional Life Events in Patients With Moderate or Severe Haemophilia A Using Helixate NexGen; (NCT01053715, 1501, CE1250_5002_EU); [Last Updated: 30 March 2015].	A1
871	NCT01069887	Catholic University of the Sacred Heart, Pagano L, Aversa F, Locatelli F, Nosari A, Rossi G, Viale P A Non-interventional Multicentre Prospective Registry to Monitor the Incidence of Invasive Fungal Infections and to Monitor the Diagnostic and Therapeutic Management of Suspected Fungal-related Febrile Episodes in Patients With Malignant Hemopathies or Subjected to Haematopoietic Cell Transplant for the Treatment of Onco-haematological Diseases (HEMA E-CHART REGISTRY); (NCT01069887, 578/06); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
872	NCT01085344	The Hospital for Sick Children; Moderate Term Musculoskeletal Outcomes With Escalating Dose Prophylaxis: the Canadian Hemophilia Prophylaxis Study Follow-up Study; (NCT01085344, 0019970022); [Last Updated: 29 June 2015].	A1
873	NCT01086852	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Safety and Efficacy of BPL's High Purity FACTOR X in the Treatment of Factor X Deficient Subjects Undergoing Surgery; (NCT01086852, Ten03); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
874	NCT01090206	Virginia Commonwealth University, CSL Behring Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia; (NCT01090206, PT 104212); [Last Updated: 9 May 2016].	A2
875	NCT01105923	Brigham and Women's Hospital; Making Accurate Problem Lists in the EHR; (NCT01105923, 2009P001846); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
876	NCT01106937	Ludwig-Maximilians - University of Munich; Risk Factors for Perioperative Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients in Respect of Factor XIII Activity; (NCT01106937, SG-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
877	NCT01138501	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients With Haemophilia A; (NCT01138501, U1111-1113-7182, 2009-016383-36, NN7008-3545); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
878	NCT01154231	Pfizer; Benefix(Registered) Intravenous 500 1000 2000 Drug	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Use Results Survey (All-case Surveillance); (NCT01154231, B1821004, B1821009, 3090X1-4415); [Last Updated: 16 December 2017].	
879	NCT01159587	Bayer; Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A. POTTER; (NCT01159587, 11856); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
880	NCT01178294	Baxalta now part of Shire; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01178294, OBI-1-301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
881	NCT01181128	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; A-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01181128, 997HA301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
882	NCT01184820	Bayer; An Open-label Phase 1 Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration in Two Cohorts of Previously Treated Male Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01184820, 13401); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
883	NCT01191372	Baxalta now part of Shire; First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients; (NCT01191372, 2010-020373-17, 271101, ARC19499-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
884	NCT01205724	Novo Nordisk A/S; A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients With Haemophilia A; (NCT01205724, 2010-018520-68, U1111-1116-2043, JapicCTI-101293, NN7088-3776); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
885	NCT01217255	The Hospital for Sick Children; Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World: The Sao Paulo - Toronto Hemophilia Study; (NCT01217255, 1000020214); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
886	NCT01220141	Novo Nordisk A/S; Prospective Observational Study on NovoSeven® Room Temperature Stable (VII25) in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01220141, U1111-1116-2012, NN7025-3601); [Last Updated: 28 April 2015].	A2
887	NCT01228669	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-0000-2021 Administered Intravenously and Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01228669, 2010-020465-24, U1111-1116-2356, NN7415-3813); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
888	NCT01229007	CSL Behring, Parexel A Phase III, Open-Label, Multicentre	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects With Haemophilia A; (NCT01229007, 2009-015112-18, 1495, CSLCT-BIO-08-53); [Last Updated: 16 December 2017].	
889	NCT01232634	The Hospital for Sick Children, University of Sao Paulo, Federal University of São Paulo, University of Campinas, Brazil, Baxter Healthcare Corporation External Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles. MRI Correlation.; (NCT01232634, 1000010841); [Last Updated: 21 November 2016].	A1
890	NCT01234545	Novo Nordisk A/S; A Prospective Observational Study on the Home Treatment of Haemarthrosis With rFVIIa (Activated Recombinant Factor VII) in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT01234545, U1111-1116-2488, F7HAEM-3850); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
891	NCT01238367	Novo Nordisk A/S; Multi-centre, Open-label, Non-randomised Single Dose Trial Investigating the Pharmacokinetics of N8 in Japanese Subjects With Haemophilia A; (NCT01238367, U1111-1117-1286, JapicCTI-101346, NN7008-3600); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
892	NCT01261936	University of L'Aquila; Protocol for the Determination of Menstrual Blood Losses in Women Affected by Congenital Bleeding Disorders; (NCT01261936, MEVA-3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
893	NCT01269138	University of L'Aquila, TRIB s.r.l. ; Treatment of Congenital Factor VII Deficiency. A Prospective Observational Study; (NCT01269138, STERProtocol7.0); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
894	NCT01271868	Aptevo BioTherapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01271868, IB1001-02); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
895	NCT01272206	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Double-blind, Single Dose, Cross-over Trial Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021, Following Intravenous Administration in Healthy Male Subjects; (NCT01272206, 2010-021286-67, U1111-1118-0208, NN7128-3729); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
896	NCT01285089	Novo Nordisk A/S; Prospective French Study on ACQUIred Haemophilia Treatment With Recombinant Factor VIIa (NovoSeven®) A Prospective Observational Study on the Use of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VIIa) for the Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia; (NCT01285089, U1111-1114-8926, F7HAEM-3856); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
897	NCT01286779	Baxalta now part of Shire; BAX 326 (Recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients With Severe (FIX Level < 1%) or Moderately Severe (FIX Level <= 2%) Hemophilia B - A Continuation Study; (NCT01286779,	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		2010-022726-33, 251001); [Last Updated: 16 December 2017].	
898	NCT01288391	Novo Nordisk A/S; An Open Non-randomised Dose Escalation Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Single Intravenous Administrations of NNC128-0000-2011 in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01288391, 2010-021127-28, U1111-1118-6995, JapicCTI-111455, NN7128-3840); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
899	NCT01303900	UMC Utrecht; Cardiovascular Disease in Adult Haemophilia Patients; (NCT01303900, CVD study 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
900	NCT01318707	Georgetown University; Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study; (NCT01318707, BiomarkersHemA); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
901	NCT01322620	Novo Nordisk A/S; Haemophilia, Experiences, Results and Opportunities (HERO): A Community-based Evaluation of the Psychosocial Effects of Haemophilia on Patients and Their Carers; (NCT01322620, U1111-1119-7128, F7HAEM-3911); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
902	NCT01335061	Pfizer; A Multicenter, Open-label Study To Compare On-demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of Nonacog-alfa (Benefix) In Subjects With Moderately Severe To Severe Hemophilia B (Fix:c</=2%); (NCT01335061, 3090A1-3306, 2011-000520-15, B1821010); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
903	NCT01341912	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01; (NCT01341912, GENA-11); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
904	NCT01361126	CSL Behring; A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B; (NCT01361126, 2010-023793-39, CSL654_2004); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
905	NCT01362907	CIBA VISION; Clinical Comparison of Silicone Hydrogel and HEMA-based Daily Disposable Contact Lenses (NCT01362907, P-347-C-013); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
906	NCT01386268	Bayer; KOGENATE® FS , Local Post Authorization Safety Study; (NCT01386268, KG0910KR, 14927); [Last Updated: 19 February 2015].	A5
907	NCT01403740	Turkish Society of Hematology; Observational Acquired Haemophilia Registry; (NCT01403740, 2011/HEM/001); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
908	NCT01405742	University of Pittsburgh, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) R34 Pilot Feasibility Randomized, Noninferiority, Cross-Over Trial of Once-Weekly vs. Thrice-Weekly Prophylaxis With Recombinant Factor VIII in Adults With Severe Hemophilia A; (NCT01405742, R34HL105870-01A1, PRO10020178); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
909	NCT01425723	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recom-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		binant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B; (NCT01425723, 2011-003075-11, 9HB01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	
910	NCT01434511	Baxalta now part of Shire; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients With Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (NCT01434511, OBI-1-302); [Last Updated: 16 December 2017].	A7
911	NCT01436825	Bayer; A Validation Study of the OPTIMS Pharmacokinetic Calculator for Clinician Use in Prophylactic Treatment of Patients With Haemophilia A.; (NCT01436825, KG110FR, 15453); [Last Updated: 17 August 2015].	A2
912	NCT01439971	Catalyst Biosciences; An Ascending Single Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Of Pf-05280602, A Recombinant Factor Viia Variant (813d), In Adult Hemophilia A And B Subjects With Or Without Inhibitors; (NCT01439971, 2011-002170-23, B3051001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
913	NCT01440946	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01440946, 2011-003076-36, 9HB02PED); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
914	NCT01454739	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A; (NCT01454739, 2011-003072-37, 8HA01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
915	NCT01458106	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia A; (NCT01458106, 2011-003073-28, 8HA02PED); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
916	NCT01460147	Baxalta now part of Shire; Bone and Joint Health in an Adult Hemophilia Population; (NCT01460147, 001001); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
917	NCT01467427	Novo Nordisk A/S; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B; (NCT01467427, 2011-000826-31, U1111-1119-5013, JapicCTI- 121877, NN7999-3774); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
918	NCT01477437	The Hospital for Sick Children; Development and Evaluation of an Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia; (NCT01477437, 1000023483); [Last Updated: 8 January 2018].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
919	NCT01493778	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients With Haemophilia A; (NCT01493778, U1111-1119-6116, 2011-001033-16, P/50/2010, JapicCTI-142544, CTR20150455, NN7008-3809); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
920	NCT01503567	Novo Nordisk A/S; Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries; (NCT01503567, U1111-1124-6665, HAEM-3971); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
921	NCT01505946	Grifols Italia S.p.A, Thrombinoscope Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic Effectiveness of Factor VIII (FVIII) Concentrates in Patients Affected by Inherited Haemophilia A With FVIII Inhibitors High and Low Anamnestic Response.; (NCT01505946, 373, PredicTGA); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
922	NCT01510418	Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B: A Study to Examine Socialization Measures, the Role of Spouse/Significant Other and Health Related Quality of Life; (NCT01510418, 10-343); [Last Updated: 15 August 2016].	A2
923	NCT01538160	Sheba Medical Center; A Single and Low Dose of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Factor XI Deficiency Undergoing Surgery (NCT01538160, SHEBA-11-8657-OS-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
924	NCT01541527	University Hospital, Montpellier, Hôpital de la Timone;University Hospital, Clermont-Ferrand, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, University Hospital, Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre Hospitalier Universitaire de Nimes Prevalence and Epitope Specificity of Non-neutralizing Antibodies in Haemophilia A Patients Without Inhibitors, Immunogenicity of B Domain: A Prospective Study; (NCT01541527, UF 8844); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
925	NCT01555749	Novo Nordisk A/S; A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Centre, Single Dose Trial, Assessing the Pharmacokinetics of NNC172-2021, Administered Subcutaneously at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects; (NCT01555749, 2011-004575-36, U1111-1124-5137, NN7415-3981); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
926	NCT01561391	Novo Nordisk A/S; An Open-Label, Randomized, Parallel, Multicenter Trial Comparing the Safety and Efficacy of rFVIIa When Administered as i.v. Bolus or i.v. Continuous Infusion to Hemophiliacs With Inhibitors During and After Major Surgery; (NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
927	NCT01561417	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Double-blind, Two-way Cross-over Trial Investigating the Bioequivalence in Healthy Male Subjects of NovoSeven (CP-rFVIIa) and a Formulation of NovoSeven Stable at 25°C (VII25); (NCT01561417, 2005-005379-14, NN1007-1744); [Last Updated: 16 December 2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
928	NCT01561924	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Non-interventional Study of Ex-vivo Spiking Followed by Thromboelastography as a Method for Predicting the Efficacy of Recombinant Activated Human FVII (rFVIIa, NovoSeven®) in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT01561924, F7HAEM-1675); [Last Updated: 5 December 2016].	A4
929	NCT01562587	Novo Nordisk A/S; Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non-Bleeding State; (NCT01562587, F7HAEM-1503); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
930	NCT01563471	Novo Nordisk A/S; Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Dose Escalation Trial Investigating Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tolerability of Three Different Single Intravenous Doses of Activated Recombinant Factor VIIa (rFVIIa/NovoSeven®) in Healthy Caucasian and Japanese Subjects; (NCT01563471, F7LIVER-1465); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
931	NCT01568580	Green Cross Corporation; Open-label, Non-comparative, Multicenter, Phase III for Evaluation of Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT01568580, GC8AIII); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
932	NCT01571934	Emory University, National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery; (NCT01571934, 5K23HL105785, PASs, IRB00046800); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
933	NCT01579903	Pfizer; An Open-Label, Randomized, Two-period Crossover Study To Compare Relative Bioavailability of Two Formulations of Moroctocog Alfa (Af-cc) In Subjects With Moderately Severe Or Severe Hemophilia A (FVIII:C </=2%); (NCT01579903, B1831077); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
934	NCT01579955	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice; (NCT01579955, F7-1947); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
935	NCT01579968	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery; (NCT01579968, F7-1948); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
936	NCT01580293	Bayer; A Phase II/III, Multicenter, Partially Randomized, Open Label Trial Investigating Safety and Efficacy of On-demand and Prophylactic Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A; (NCT01580293, 2011-005210-11, 13024); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
937	NCT01586936	Novo Nordisk A/S; Special Survey of Production of Antibody Against Coagulation; (NCT01586936, F7-1949); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
938	NCT01589848	Universidad del Azuay; Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador; (NCT01589848, UAzuay, 001); [Last Updated: 19 February 2015].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
939	NCT01599819	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH BAX 855 (PEGylated Recombinant Factor VIII): A Phase 1, Prospective, Open Label, Cross-Over, Dose-Escalation Study in Previously Treated Patients (PTPs) With Severe (FVIII < 1%) Hemophilia A; (NCT01599819, 2011-002011-28, 261101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
940	NCT01619046	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group Determination of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 Years of Age or Older Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT01619046, GreenGeneF_P3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
941	NCT01620801	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia;University of Pittsburgh, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia, St. James's Hospital, Ireland A Phase 1 Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using a Single-Stranded, Adeno-Associated Pseudotype 8 Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX; (NCT01620801, AAV8-hFIX19-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
942	NCT01623960	Turkish Society of Hematology; A Nationwide Multicenter Study on the Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey; (NCT01623960, THD-HAEM-QoL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
943	NCT01626105	Victor J Marder, M.D., Baxter Healthcare Corporation Study of Severe Hemophilia A Patients Who Have Only Received a Single Recombinant FVIII Therapeutic for the Purpose of Identifying the Pharmacogenetic Determinants of Tolerance and Immunogenicity; (NCT01626105, PPTIH No. 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
944	NCT01631942	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01631942, 2011-005757-32, U1111-1126-0327, NN7415-3986); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
945	NCT01635933	Alcon Research; A Comparison of a Colored Silicone Hydrogel Lens Versus a Colored HEMA Lens; (NCT01635933, C-12-005); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
946	NCT01652027	The University of Texas Health Science Center, Houston, Rho, Inc., Baxter Healthcare Corporation Study of Immunologic Determinants of Inhibitor Development in Previously Untreated Patients With Hemophilia; (NCT01652027, HSC-MS-11-0202, HSC-MS-11-0202); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
947	NCT01653639	Bayer; Single Dose, Open-label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A to Compare the Bioavailability of 2 Different Strengths of Kogenate FS (BAY14-2222); (NCT01653639, 2012-001045-40, 15495); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
948	NCT01687608	Baxalta now part of Shire; A Phase 1/2 Open-Label, Single Ascending Dose Trial of a Self-Complementing Optimized Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(AskBio009) in Adults With Hemophilia B; (NCT01687608, AskBio009-101); [Last Updated: 16 December 2017].	
949	NCT01692925	Novo Nordisk A/S; Multi-centre, Open-labelled Trial Investigating the Pharmacokinetics of Four Lots of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A; (NCT01692925, 2012-001444-21, U1111-1129-1517, NN7008-4015); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
950	NCT01701947	Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; HEMOLEVEN® Expanded Access Program for Prevention of Surgical and Postpartum Hemorrhage in Patients With Severe Inherited Factor XI Deficiency; (NCT01701947, HM11-1102); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
951	NCT01704521	Kenneth Sherman, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Vertex Pharmaceuticals Incorporated Genentech, Inc. ; Viral Kinetic Models of HCV Clearance in Hemophiliacs With Telaprevir; (NCT01704521, R34HL109334, 12053004); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
952	NCT01708564	rEVO Biologics; A Phase 1b, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients; (NCT01708564, 2012-002285-13, GTC-FVIIa-005-11); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
953	NCT01712438	Octapharma; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01712438, 2012-002554-23, GENA-05); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
954	NCT01721681	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Prophylaxis of Bleeding in Factor X Deficient Children Under the Age of 12 Years; (NCT01721681, 2012-003093-98, Ten 02); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
955	NCT01731600	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01731600, U1111-1129-6009, 2012-001711-23, JapicCTI-132214, NN7088-3885); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
956	NCT01736475	Baxalta now part of Shire; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01736475, 2012-003599-38, 261201); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
957	NCT01741545	Bristol-Myers Squibb; A Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Lambda/Ribavirin/Daclatasvir in Subjects With Chronic HCV Infection and Underlying Hemophilia Who Are Treatment Naïve or Are Prior Relapsers to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin; (NCT01741545, 2012-003463-22, AI452-030); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
958	NCT01748201	University of Sao Paulo General Hospital; Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy;	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCT01748201, 0199/11); [Last Updated: 19 February 2015].	
959	NCT01757405	Baxalta now part of Shire; A PHASE 3, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF RECOMBINANT ACTIVATED FVII BI (rFVIIa BI) IN THE TREATMENT OF ACUTE BLEEDING EPISODES PER AN ON-DEMAND REGIMEN IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS; (NCT01757405, 2011-006294-26, 021101); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
960	NCT01775618	Bayer; A Multi-center, Phase III, Non-controlled, Open-label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of BAY94-9027 for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Children (Age <12 Years) With Severe Hemophilia A; (NCT01775618, 2012-004434-42, 15912); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
961	NCT01779921	Novo Nordisk A/S; Treatment of Congenital Factor VII Deficiency. A Prospective Observational Study; (NCT01779921, F7HAEM-3578); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
962	NCT01790828	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha 'Registered' In Subjects With Hemophilia A; (NCT01790828, B1831078); [Last Updated: 19 October 2017].	A5
963	NCT01800435	Oslo University Hospital; Whole Blood Clot Stability and Thrombin Generating Capacity Following Treatment With Bypassing Agents (BPA) With and Without and Tranexamic Acid (TXA) in Haemophilia A Patients With inhibitor-an In-vivo Prospective Crossover Study; (NCT01800435, 2010-022668-11, EudraCTnr. 2010-022668-11); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
964	NCT01808911	University Hospital, Rouen; Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study); (NCT01808911, 2011/090/HP); [Last Updated: 28 November 2016].	A1
965	NCT01810666	Bayer; Routine Prophylaxis Treatment Versus On-demand Treatment for Children With Severe Hemophilia A: Comparison of All Bleeding Events in Chinese Hemophilia Patients; (NCT01810666, 2014-001362-10, 16287); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
966	NCT01811875	Bio Products Laboratory; Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic OptivateTreatment in Subjects With Severe Haemophilia A; (NCT01811875, 8VWF07); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
967	NCT01817868	Bayer; Evaluation of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Applied to Severe Hemophilia A Patients: Observational Data Collection Study Evaluating On-demand Treatment and Secondary Prophylaxis; (NCT01817868, KG1210TR, 16368); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
968	NCT01830712	Novo Nordisk A/S; A Long-Term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors. A Retrospective Follow-up Assessment to F7HAEM/USA/3/USA and F7HAEM/USA/4/USA; (NCT01830712, U1111-1114-9206, F7HAEM-3864); [Last Updated: 19 February 2015].	
969	NCT01856751	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepice i Skazy Krwotoczne Thrombus; Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa Concentrate in Patients With Acquired Haemophilia and in Patients With Haemophilia A With Inhibitors; (NCT01856751, TGA-TEM); [Last Updated: 28 December 2015].	A4
970	NCT01863758	Octapharma; Prospective, Open-label, Multicenter Phase 3b Study to Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01863758, GENA-21); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
971	NCT01882465	Johnson & Johnson Vision Care, Inc.; Corneal Staining Associated With Daily Disposable Beauty Contact Lenses; (NCT01882465, CR-5360); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
972	NCT01913405	Shire; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (NCT01913405, 261204); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
973	NCT01921855	Bayer; A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single Dose Escalation Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors; (NCT01921855, 2008-000117-29, 13787); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
974	NCT01945593	Baxalta now part of Shire; A Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01945593, 2013-002236-24, 261302); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
975	NCT01949792	Novo Nordisk A/S; An Open-label Single- and Multiple-dose Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa Following i.v. Administration of One Dose of 270 Microg/kg and Three Doses of 90 Microg/kg in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors; (NCT01949792, 2013-000040-26, U1111-1138-2521, NN7777-4086); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
976	NCT01959555	Novo Nordisk A/S; Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain; (NCT01959555, U1111-1136-7052, NOV-HEM-2013-01, HAEM-4076); [Last Updated: 7 December 2015].	A2
977	NCT01959919	Pfizer; Non Interventional Longitudinal Study To Assess The Acceptability And The Satisfaction Of Patients With Haemophilia A Treated Both On Demand And On Prophylaxis With	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		A New Factor Viii Delivery System Fusengo; (NCT01959919, B1831081); [Last Updated: 16 December 2017].	
978	NCT01965262	Coopervision, Inc.; A Clinical Assessment of the Hemaco-polymer Daily Disposable Limbal Ring Soft Contact Lens; (NCT01965262, CV13-545); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
979	NCT01968655	Baxalta now part of Shire; Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01968655, OBI-1-301a); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
980	NCT01988532	Novo Nordisk A/S; Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia; (NCT01988532, U1111-1138-3464, HAEM-4073); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
981	NCT01992549	Octapharma; Extension Study for Patients Who Completed GENA-05 (NuProtect)- to Investigate Immunogenicity, Effi-cacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII; (NCT01992549, GENA-15); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
982	NCT02018393	Hospital Universitario La Paz; Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients; (NCT02018393, PI-1405); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
983	NCT02020369	rEVO Biologics, Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase III Study on the Safety, Pharma-cokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recom-binant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhib-itors to Factor VIII or IX; (NCT02020369, RB-FVIIa-006-13); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
984	NCT02027779	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group An Open Label Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
985	NCT02035384	Novo Nordisk A/S; 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 (FVIII =<2%); (NCT02035384, U1111-1126-0353, ENCEPP/SDPP/5501, NN7008-3553); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
986	NCT02035605	Alnylam Pharmaceuticals; A Phase 1 Single-ascending and Multiple-ascending Dose, Safety, Tolerability and Pharmaco-kinetics Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Healthy Adult Volunteers and Hemophilia A or B Patients (Moderate or Severe Hemophilia); (NCT02035605, ALN-AT3SC-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
987	NCT02048111	Cangene Corporation; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients With Severe Hemophilia B; (NCT02048111, IB1001-04); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
988	NCT02049099	Swedish Orphan Biovitrum; A Non-interventional Retrospec-tive Study of the Current Treatment Practice in European	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Haemophilia Care; (NCT02049099, Sobi.HAEM89-001); [Last Updated: 11 April 2016].	
989	NCT02053792	CSL Behring; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B; (NCT02053792, 2012-005489-37, CSL654_3003); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
990	NCT02060305	National Taiwan University Hospital; A Pilot Study About the Safety and Efficacy of Intra-articular Bevacizumab (Avastin) for Recurrent Hemarthroses at Target Joints With Chronic Hemophilic Synovitis; (NCT02060305, 201305041MINB); [Last Updated: 23 March 2015].	A1
991	NCT02061033	Karolinska University Hospital, The Swedish Society of Medicine, Karolinska Institutet; GLOBAL HEMOSTATIC METHODS IN HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND'S DISEASE CORRELATION WITH PATIENTS' CLINICAL STATUS AND USEFULNESS FOR TREATMENT MONITORING; (NCT02061033, GHMJA2014); [Last Updated: 12 September 2016].	A4
992	NCT02061072	McMaster University, Canadian Hemophilia Society The Development of the Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia (WAPPS-Hemo) - Phase 1; (NCT02061072, 13-351-D); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
993	NCT02078427	Baxalta now part of Shire; ADVATE Hemophilia A Outcome Database; (NCT02078427, 061001); [Last Updated: 8 January 2018].	A5
994	NCT02084810	Novo Nordisk A/S; A Single Centre, Randomised, Double-blind, Two-way Crossover Trial in Healthy Male Subjects Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven®; (NCT02084810, 2013-003163-63, U1111-1145-6620, NN7777-4087); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
995	NCT02093065	Boston Children’s Hospital, Baxter Healthcare Corporation Decreased Platelet Function as a Cause of Increased Bleeding in Patients With Hemophilia A; (NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
996	NCT02093741	Baxalta now part of Shire; ADVATE 2 mL (Reconstituted in 2 mL SWFI) POST-AUTHORIZATION SAFETY SURVEILLANCE STUDY; (NCT02093741, 061101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
997	NCT02108132	Cairo University, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences Allogenic Mesenchymal Stem Cells in Hemophilia: a Pilot Study; (NCT02108132, SC-HEM); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
998	NCT02116855	Beijing Children's Hospital; Individualized Tertiary Low Dose Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children With Arthropathy in China; (NCT02116855, BCH-20140415); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
999	NCT02141074	Novo Nordisk A/S; An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3 a Trial Investigating Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Patients With Haemophilia B (FIX Activity Below or Equal to 2 Percent); (NCT02141074, 2012-004867-38, U1111-1135-9557, JapicCTI-142611, NL53683.091.15, NN7999-3895); [Last Updated: 16 December 2017].	
1000	NCT02165462	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment of Bilateral Deficit Phenomenon During Dynamic Plantar Flexion Task in Patients With Haemophilic Arthropathy; (NCT02165462, PROPRIO-HE); [Last Updated: 19 October 2017].	A4
1001	NCT02165592	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment and Identification of Proprioceptive and Functional Changes in Patients With Hemophilia of the Region of Murcia.; (NCT02165592, UCAM-2, UCAM-2); [Last Updated: 19 October 2015].	A4
1002	NCT02170402	Baxalta now part of Shire; Study to Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Treatment of Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02170402, 061301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1003	NCT02172950	CSL Behring; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02172950, 2013-003262-13, CSL627_3001); [Last Updated: 22 January 2018].	A7
1004	NCT02190149	Baxalta now part of Shire; Study of Prophylaxis, ACtivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS; (NCT02190149, 061302); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1005	NCT02191436	ANA TORRES-ORTUÑO, Pfizer Psychosocial Factors and Adherence to Treatment in Patients With Hemophilia. A Multicenter Study; (NCT02191436, ADHE, ADHERENCE); [Last Updated: 2 November 2015].	A5
1006	NCT02196207	Margaret Ragni; Phase II Single-Arm Trial of Preemptive Prophylaxis With Long-Acting Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein, Eloctate, to Prevent Inhibitor Formation in Children With Severe Hemophilia A; (NCT02196207, PRO14020038); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1007	NCT02197611	Universidad de Murcia; Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia. The Haemo-Adhaesione Questionnaire; (NCT02197611, Haemo-Adhaesione, Haemo Adhaesione); [Last Updated: 2 November 2015].	A4
1008	NCT02198014	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Effectiveness of Manual Therapy and Educational Physiotherapy in the Treatment of Hemophilic Arthropathy of the Knee. A Randomized Pilot Study; (NCT02198014, ARTHROPAT, ARTHROPATHY); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1009	NCT02198040	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy in the Treatment of Elbow Hemophilic Arthropathy: Manual Therapy vs Educational Physiotherapy. A Randomized Clinical Trial; (NCT02198040, ELBOW, ELBOW); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1010	NCT02198430	Universidad de Murcia; Multidisciplinary Assessment of the	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Physical, Functional and Psychosocial Alterations in Patients With Hemophilia. An Observational Study.; (NCT02198430, HOLISTIC, Hemo-HOLISTIC); [Last Updated: 19 October 2017].	
1011	NCT02199639	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia of Spain, El Salvador and Bolivia. An Observational Study; (NCT02199639, ibHEro, ibHEro); [Last Updated: 11 May 2015].	A2
1012	NCT02199717	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia; (NCT02199717, 1000039947); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1013	NCT02207218	Novo Nordisk A/S; A Multicentre, Non-interventional Post Marketing Study of Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-Term Treatment of Haemophilia A in Japan; (NCT02207218, U1111-1144-8212, NN7008-4105); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
1014	NCT02207894	Haemophilia Centre Rhine Main, University of Bonn;Malmö University, University Hospital, Paris, Hospital Louis Pradel, Haematology Department, Lyon, Department of Hematology, CHU Montpellier, Octapharma Molecular Biochemistry, Berlin A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled (High Dose) Immune Tolerance Induction (ITI); (NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1015	NCT02213250	Pfizer; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Male Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT02213250, 2015-003027-61, B1821048); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
1016	NCT02225483	CancerCare Manitoba, The Hospital for Sick Children, Novo Nordisk A/S; Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function; (NCT02225483, H2013:304); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1017	NCT02229331	Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait.; (NCT02229331, 3DMKFM_haemo1); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
1018	NCT02231944	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients.; (NCT02231944, R9VFSE); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1019	NCT02241694	Novo Nordisk A/S; Haemophilia, Experiences, Results and Opportunities (HERO) in Brazil: Assessment of Psychological Effects of Haemophilia on Patients and Caregivers; (NCT02241694, U1111-1147-4202, F7HAEM-4146); [Last Updated: 3 August 2015].	A2
1020	NCT02246868	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.; (NCT02246868, 8VWFSE); [Last Updated: 19 February 2015].	
1021	NCT02246881	Bio Products Laboratory; An Open Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.; (NCT02246881, 8VWFPK); [Last Updated: 19 February 2015].	A4
1022	NCT02246894	Bio Products Laboratory; An Open Multicentre Phase III Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Severe Haemophilia A.; (NCT02246894, 8VWF05); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1023	NCT02250482	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery.; (NCT02250482, 8VWF02); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1024	NCT02250560	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF by Continuous Infusion in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery.; (NCT02250560, R9VFCIMS); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1025	NCT02250573	Bio Products Laboratory; An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery.; (NCT02250573, R9VFSUR); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1026	NCT02253693	University of Valencia, Baxter Healthcare Corporation Descriptive Pilot Study of Monitoring of Physical Activity in Adult Patients With Haemophilia A Arthropathy by Means of Accelerometry, Image Tests and Physical Condition Parameters. Benefits Associated With That Monitoring"; (NCT02253693, H14-23641); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1027	NCT02256917	Octapharma; Prospective, Open-label, Multi-centre Phase 3b Study to Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02256917, GENA-21B); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1028	NCT02263066	Bayer; Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rF? Contained Regular Prophylaxis; (NCT02263066, 17653); [Last Updated: 3 August 2015].	A1
1029	NCT02263456	Bio Products Laboratory; An Open Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF and Replenine® or Any Other High Purity Factor IX Concentrate, in Severe Haemophilia B Patients.; (NCT02263456, RP9VFPK); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1030	NCT02263469	Bio Products Laboratory; An Open Multi-centre Phase III Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years; (NCT02263469, R9VF03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1031	NCT02279199	Oregon Health and Science University; Assessment of Motor Proficiency in People With Bleeding Disorders Using the	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2™); (NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia); [Last Updated: 16 December 2017].	
1032	NCT02280265	Nanjing Medical University; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A.; (NCT02280265, Prophylaxis201407008-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1033	NCT02282410	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02282410, 2014-053-01); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1034	NCT02284789	Bayer; Content and Psychometric Validation Study of the Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) in Subjects With Moderate to Severe Hemophilia A Treated on Prophylaxis; (NCT02284789, 17819); [Last Updated: 14 December 2015].	A4
1035	NCT02300519	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer, Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne; Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case; (NCT02300519, 2014-A01734-43, 1408185); [Last Updated: 24 August 2015].	A4
1036	NCT02306694	Oregon Health and Science University, Baxter Healthcare Corporation, Baxter Healthcare Corporation Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A; (NCT02306694, e11104, e11104); [Last Updated: 10 October 2016].	A4
1037	NCT02319070	Bayer; Prospective, Observational, 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. Cost,Clinical Outcomes and Quality of Life Comparison Between on Demand and Secondary Prophylaxis Treatment Strategies; (NCT02319070, KG1411GR, 17493); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1038	NCT02324517	Sheba Medical Center; Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders, Including Hemophilia With Inhibitors; (NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1039	NCT02336178	Pfizer; An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settings In China; (NCT02336178, 2016-000765-22, B1821052); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1040	NCT02362581	Chulalongkorn University; Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02362581, 3125055); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1041	NCT02380222	Adelphi Values LLC, Blueprint Medicines Corporation Patient-Reported Outcome Questionnaire Development for Symptoms of Systemic Mastocytosis; (NCT02380222, BL7064A); [Last Updated: 16 December 2017].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1042	NCT02389205	Tri-Service General Hospital; Rehabilitation Department of Tri-Service General Hospital; (NCT02389205, TSGH-105-165); [Last Updated: 30 March 2015].	A2
1043	NCT02392156	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIIIFc and rFIXFc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes; (NCT02392156, 997HA401); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1044	NCT02396342	UniQure Biopharma B.V., Chiesi Farmaceutici S.p.A. ; A Phase I/II, Open-label, Uncontrolled, Single-dose, Dose-ascending, Multi-centre Trial Investigating an Adeno-associated Viral Vector Containing a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIX) Administered to Adult Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia B; (NCT02396342, CT-AMT-060-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1045	NCT02396862	Bayer; A Prospective, International, Longitudinal, Observational Disease Registry of Patient-reported Outcomes (PROs) and the Association With Hemophilia A and Its Treatment in Patients With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02396862, KG1301, 17285); [Last Updated: 8 January 2018].	A5
1046	NCT02402829	Children's Mercy Hospital Kansas City; A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture; (NCT02402829, 14040182); [Last Updated: 7 April 2015].	A2
1047	NCT02418793	Opko Biologics; A Phase 1/2a, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) Profile of a Long Acting Recombinant FVIIa (MOD-5014) in Adult Men With Hemophilia A or B; (NCT02418793, CP-5-001); [Last Updated: 26 September 2016].	A2
1048	NCT02433782	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy Protocol by Myofascial Therapy and Randomized Clinical Study in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT02433782, He-Fascial); [Last Updated: 26 October 2015].	A2
1049	NCT02439710	McMaster University, National Hemophilia Foundation Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 2 - Pilot Feasibility Study; (NCT02439710, HIREB-15-260D); [Last Updated: 2 November 2015].	A2
1050	NCT02448680	LFB USA, Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients From Birth to <12 Years Old With Inhibitors to Factor VIII or IX: PerSept 2; (NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1051	NCT02453542	Karolinska Institutet; Global Haemostatic Methods to Measure the Treatment Effect Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors; (NCT02453542, 202100-2973); [Last Updated: 16 December	A4

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		2017].	
1052	NCT02461992	Pfizer; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (Moroctocog Alfa (Af-cc), Recombinant Factor Viii) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT02461992, 2015-003685-88, B1831082); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1053	NCT02470871	CSL Behring; Multi-center, Randomized, Open-label, Parallel-Arm, Single-dose, Pharmacokinetic Study of rVIIa-FP (CSL689) in Subjects With Congenital Factor VII Deficiency; (NCT02470871, 2014-002982-32, CSL689_1002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1054	NCT02476942	Hoffmann-La Roche; A Multicenter, Non-Interventional Study Evaluating Bleeding Incidence, Health-Related Quality of Life, and Safety in Patients With Hemophilia A Under Standard-of-Care Treatment; (NCT02476942, BH29768); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
1055	NCT02479087	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Sintesi Research Srl; IMMUNE TOLERANCE INDUCTION, BY FACTOR VIII CONCENTRATE CONTAINING VON WILLEBRAND FACTOR, IN SEVERE OR MODERATE HAEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS; (NCT02479087, FCG-CNS-001); [Last Updated: 3 August 2015].	A2
1056	NCT02483208	Bayer; Single Dose, Open-label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate; (NCT02483208, 2014-005173-36, 17608); [Last Updated: 23 February 2016].	A2
1057	NCT02484092	Spark Therapeutics, Pfizer Gene Therapy, Open-label, Dose-escalation Study of SPK-9001 [Adeno-associated Viral Vector With Human Factor IX Gene] in Subjects With Hemophilia B; (NCT02484092, SPK-9001-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1058	NCT02484586	Brien Holden Vision; Dispensing Study to Assess the Visual Performance of Optimised Prototype Contact Lenses; (NCT02484586, CRTC2014-04); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1059	NCT02490787	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Randomised, Placebo Controlled, Double Blinded, Multiple Dose Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects (Explorer™3); (NCT02490787, 2014-003793-16, U1111-1161-1501, NL53826.018.15, NN7415-4159); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1060	NCT02492984	Pfizer; An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Xyntha (Moroctocog-alfa (Af-cc), Recombinant Fviii) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care Settings In China; (NCT02492984, 2015-005040-33, B1831083); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1061	NCT02502149	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Recombinant Factor VIII Fc Fusion	A4

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Protein (rFVIIIFc; BIIB031) Manufactured at 15K Scale and at Different Vial Strengths in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02502149, 2014-003895-21, 997HA309); [Last Updated: 18 January 2018].	
1062	NCT02502409	Skane University Hospital, Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, University of Bonn;Biogen, Swedish Orphan Biovitrum Natural History Study of Factor IX Treatment and Complications; (NCT02502409, B-Natural); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1063	NCT02506023	Emory University; Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers; (NCT02506023, IRB00080329); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1064	NCT02512211	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Spanish Validation of "Haemophilia Activities List" (HAL) and "Specific Sport Scale" (HEP-Test-Q) Questionnaires; (NCT02512211, VALIDATION, VALIDATION, VALIDATION, VALIDATION); [Last Updated: 11 July 2016].	A4
1065	NCT02512250	Swiss Hemophilia Network; Swiss Hemophilia Registry; (NCT02512250, 2014-0667); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1066	NCT02528968	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust; UK-PK Study: National Study of the Implementation of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients Living With Severe Haemophilia A; (NCT02528968, 2015-MED-13); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1067	NCT02540187	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients; (NCT02540187, 1108164); [Last Updated: 11 April 2016].	A2
1068	NCT02541942	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept 2 Trial; (NCT02541942, 2015-001919-13, U1111-1169-6103, NN1731-4214); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1069	NCT02546622	American Thrombosis and Hemostasis Network, Shire, CSL Behring, Bioverativ Therapeutics Inc., Bayer A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement Products; (NCT02546622, ATHN 2); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1070	NCT02548143	LFB USA, Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) for the Prevention of Excessive Bleeding in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX Undergoing Elective Surgery or Other Invasive Procedures (PERSEPT 3); (NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1071	NCT02554526	Nara Medical University, Baxalta US Inc. ; Basic Study on Novel Therapeutic Strategy With Bypassing Agent Therapy in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT02554526, J150100036); [Last Updated: 28 September 2015].	A4
1072	NCT02554773	Alnylam Pharmaceuticals; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients With	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Moderate or Severe Hemophilia A or B Who Have Participated in a Previous Clinical Study With ALN-AT3SC; (NCT02554773, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: 16 December 2017].	
1073	NCT02568202	Novo Nordisk A/S; Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S); (NCT02568202, U1111-1171-8168, HAEM-4268); [Last Updated: 25 January 2016].	A1
1074	NCT02569359	Tri-Service General Hospital; Efficacy and Safety of Shea Nut Oil in Hemophilic Arthropathy; (NCT02569359, 1-104-05-041); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
1075	NCT02571569	Bayer; A Phase 1, First in Man, Multicenter, Open Label, Single Escalating Dose Study of BAY1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors; (NCT02571569, 2014-003283-20, 16144); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1076	NCT02581735	Real Fundación Victoria Eugenia, Universidad de Murcia, Medtep Inc., Universidad de Murcia, Medtep Inc. ; Effectiveness of the uPatient Platform in the Fulfillment of the Prophylactic Treatment in Patients With Hemophilia; (NCT02581735, uPatient, uPatient); [Last Updated: 11 July 2016].	A2
1077	NCT02581969	Bayer; Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A." POTTER-10; (NCT02581969, 18251); [Last Updated: 22 January 2018].	A5
1078	NCT02582060	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography; (NCT02582060, 14-00030); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1079	NCT02582450	Real Fundación Victoria Eugenia, Medtep!Inc Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia. Veritas-Pro Project; (NCT02582450, Veritas-Validation); [Last Updated: 2 November 2015].	A5
1080	NCT02585635	Neuroscience Research Australia, Sydney Children's Hospitals Network, The George Institute, Royal Children's Hospital Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia; (NCT02585635, H15-263263); [Last Updated: 16 December 2017].	A7
1081	NCT02585960	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Randomized, Multi-center Clinical Study Comparing the Safety and Efficacy of BAX 855 Following PK-guided Prophylaxis Targeting Two Different FVIII Trough Levels in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02585960, 261303); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1082	NCT02586012	University of Pittsburgh; Weight-based Dosing in Hemophilia A: A Randomized, Controlled, Open-label, Crossover Trial to Measure Factor VIII Recovery Following Factor VIII Concentrate Dosing Based on Total Body Weight, Ideal Body Weight, and Lean Body Mass; (NCT02586012, PRO15010061); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1083	NCT02601170	Tri-Service General Hospital; Platelet-Rich Plasma Intra-	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy; (NCT02601170, 2-102-05-019); [Last Updated: 9 May 2016].	
1084	NCT02610127	Baxalta now part of Shire; Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT02610127, 241302); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1085	NCT02615691	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Multi-center, Open Label Study to Investigate Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in Previously Untreated Patients (PUPs) and Minimally Treated Patients (MTPs) < 6 Years With Severe Hemophilia A (FVIII < 1%); (NCT02615691, 261203); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1086	NCT02618915	Dimension Therapeutics; Phase I/II Open-Label Safety and Dose Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02618915, 101HEMB01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1087	NCT02622646	Hospital Universitario La Fe; Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients; (NCT02622646, HUF-OCT-2015-01); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
1088	NCT02634424	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Baxter Healthcare Corporation Interest of Preventive Personalized Treatment in Hemophilia A; (NCT02634424, P140701); [Last Updated: 12 September 2016].	A1
1089	NCT02634723	Baxalta now part of Shire; Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02634723, 061501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1090	NCT02634918	Northwell Health, National Cancer Institute (NCI), University of California, San Diego; Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease; (NCT02634918, #15-145); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1091	NCT02674997	Baxalta now part of Shire; A New Patient-centric Outcome Measure for Patients With Hemophilia: Testing the Feasibility of GAS-Hem in Pediatric, Adolescent and Adult Hemophilia A Patients; (NCT02674997, 001501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1092	NCT02695160	Sangamo Therapeutics; A Phase I, Open-Label, Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of AAV2/6 Factor IX Gene Therapy Via Zinc Finger Nuclease (ZFN) Mediated Targeted Integration of SB-FIX in Adult Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT02695160, SB-FIX-1501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1093	NCT02697370	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, University of Wales Cardiff United Kingdom (UK), Uppsala University Efficacy and Cost Effectiveness of Standard Versus Pharmacokinetic Dosing During Factor VIII Prophylaxis in Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02697370, 12/SC/0363); [Last Updated: 14 March 2016].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1094	NCT02716194	Baxalta now part of Shire; A Phase 1, Prospective, Open Label, Two Period, Fixed Sequence, Dose-Escalation Study of the PK and Safety of BAX 826 (PSA-rFVIII) in Previously Treated Patients With Severe (FVIII <1%) Hemophilia A; (NCT02716194, 2015-004079-60, 291501); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1095	NCT02718677	Pfizer; Non-interventional Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Refacto Af In The Standard Prophylaxis Treatment Of Children With Severe Hemophilia A; (NCT02718677, B1831088); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1096	NCT02726139	Boston VA Research Institute, Inc., Baxalta US Inc., Emory University, University of Michigan; Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation; (NCT02726139, BVARI_GG_2016_1); [Last Updated: 11 April 2016].	A4
1097	NCT02727647	Chulalongkorn University; Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients; (NCT02727647, 3125056); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
1098	NCT02740413	Pfizer; Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto Af - A Swedish Cohort Study; (NCT02740413, B1821054); [Last Updated: 8 January 2018].	A5
1099	NCT02750085	Victor Blanchette, St. Paul's Hospital, Montreal Children's Hospital of the MUHC, Queen's University, University Hospital, Motol, University Hospital Brno, Royal Children's Hospital, Sydney Children's Hospitals Network, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia; (NCT02750085, myPKFiT™ Study); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1100	NCT02764489	Baxalta now part of Shire; A Two-part, Phase 3b, Prospective, Multicenter, Open-label, Randomized, Crossover Study of the PK and Safety of FEIBA Reconstituted in Regular or 50% Reduced Volume and the Safety of Faster Infusion Rates in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors; (NCT02764489, 2015-005781-39, 091501); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1101	NCT02776826	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry Pilot Phase; (NCT02776826, WBDR Pilot Phase); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1102	NCT02781233	University of Valencia, Baxalta US Inc. ; The Impact of Progressive Resistance Training on Quality of Life in Patients With Haemophilia; (NCT02781233, H15-29504); [Last Updated: 7 November 2016].	A2
1103	NCT02781766	Hospices Civils de Lyon; Thrombin Generation Capacity of Patients With Severe Haemophilia Receiving Prophylaxis; (NCT02781766, 2012-765); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1104	NCT02785718	Hospices Civils de Lyon; The Influence of the Proteins of the Contact Activation System on Thrombus Formation in Human Blood; (NCT02785718, 2012.785); [Last Updated: 13 June 2016].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1105	NCT02796222	University of British Columbia, Biogen; Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia A and B in Canada: An Observational Study of Real-world Outcomes; (NCT02796222, CAN-FAB-15-10911); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
1106	NCT02800941	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne; Bleeding Frequency Under Anticoagulant Treatment in Pulmonary Hypertension : HEMA-HTP Multicentric Study.; (NCT02800941, 2016-001608-41, 1608037); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1107	NCT02803502	Brugmann University Hospital; Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ?; (NCT02803502, CHUB-PK TGT); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1108	NCT02807753	University of Miami, Shire Evaluation of Joint Arthropathy Using Ultrasound Technique in Children With Severe Hemophilia Undergoing Prophylaxis Regimen; (NCT02807753, 20151156); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1109	NCT02825667	Real Fundación Victoria Eugenia; Randomized Clinical Study on the Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Treatment of the Hemophilic Arthropathy of Ankle; (NCT02825667, AnHe-Fascial); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1110	NCT02825706	Real Fundación Victoria Eugenia; Effectiveness of an Educational Physiotherapy and Home Exercises Program in Adult Patients With Hemophilia: A Randomized Clinical Trial; (NCT02825706, EducationalPhys); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
1111	NCT02830477	Bayer; A Multinational Phase IV Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis; (NCT02830477, KV1601, 18559); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1112	NCT02834130	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Input of a Multidisciplinary Device Including a Psychological Approach, to Accompany the Announce of Diagnosis for Young Children With Serious Constitutional Hemorrhagic Disease and Their Families; (NCT02834130, 2014-A00367-40, 2014-05); [Last Updated: 8 August 2016].	A1
1113	NCT02851082	University Hospital, Toulouse; Protected by Nature: Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study.; (NCT02851082, 15 7674 03); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1114	NCT02866526	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia - TRANSHEMO; (NCT02866526, 2016-30); [Last Updated: 22 January 2018].	A4
1115	NCT02870114	University of Minho, Hospital Sao Joao, Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopathies Sociodemographic, Clinic and Psychosocial Aspects of People With Haemophilia in Portugal: a National Survey;	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(NCT02870114, 520101.ID1825); [Last Updated: 16 December 2017].	
1116	NCT02870452	University of Minho, Hospital Sao Joao Effectiveness of Two Psychological Interventions for Prevention and Management of Pain, Emotional Regulation and Promotion of Quality of Life in People With Haemophilia: a Randomized Controlled Trial; (NCT02870452, RCT520101.ID1825); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1117	NCT02888223	Sinocelltech Ltd.; Pharmacokinetic Comparison of SCT800 (B-domain Deleted Recombinant Factor VIII) With Xyntha in Previously Treated Patients With Hemophilia A: a Phase I, Open-label, Randomized, Crossover Study; (NCT02888223, SCT800HA1); [Last Updated: 12 September 2016].	A4
1118	NCT02895945	Baxalta now part of Shire; A Phase 3, Multicenter, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects With Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (NCT02895945, 241502); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1119	NCT02908243	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis, Changhua Christian Hospital, Taipei Medical University Hospital, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan, Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, Taichung Veterans General Hospital, China Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan; (NCT02908243, 141115); [Last Updated: 26 September 2016].	A1
1120	NCT02911233	University Hospital, Caen; Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity; (NCT02911233, 13-136); [Last Updated: 3 October 2016].	A2
1121	NCT02912143	Ludwig-Maximilians - University of Munich, Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society German Pediatric Hemophilia Research Database; (NCT02912143, DRKS00011101, GEPHARD); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1122	NCT02919800	Opko Biologics; A Phase 1,Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, Single Dose, Dose-escalated Study to Assess the Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Subcutaneous Administration of a Long-acting Recombinant Factor VIIa in Healthy Adult Males; (NCT02919800, CP-5-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1123	NCT02921945	Sinocelltech Ltd.; A Multi-center, Phase III, Non-controlled, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of SCT800 for On-demand Treatment in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02921945, SCT800HA3, SCT800HA3); [Last Updated: 10 October 2016].	A2
1124	NCT02922231	Baxalta now part of Shire; Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea; (NCT02922231,	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		251501); [Last Updated: 16 December 2017].	
1125	NCT02930317	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co.,Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of rFVIII in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Chinese With Hemophilia A; (NCT02930317, CTTQ-NXBYZ, CTTQ-NXBYZ); [Last Updated: 24 October 2016].	A1
1126	NCT02937831	Baxalta now part of Shire; RIXUBIS Drug Use-Result Survey (Japan); (NCT02937831, 251601); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1127	NCT02938156	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Evaluation of Real World Outcomes With Extended Half-Life Concentrates for Routine Clinical Use in Haemophilia A and B: UK - EHL Outcomes Registry; (NCT02938156, RFH/9782); [Last Updated: 18 January 2018].	A5
1128	NCT02938585	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A; (NCT02938585, U1111-1150-0765, CTR20160811, NN7008-4028); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1129	NCT02941354	Novo Nordisk A/S; A Multicentre, Open-label Trial Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A; (NCT02941354, 2015-004379-56, U1111-1175-1191, NN7008-4239); [Last Updated: 22 January 2018].	A4
1130	NCT02941783	Bayer; Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients; (NCT02941783, 2015/01011, 18706); [Last Updated: 18 January 2018].	A5
1131	NCT02954575	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02954575, WIL-27); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1132	NCT02962765	Octapharma; Prospective, Multinational, Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Long-term Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Human-cl rhFVIII (Simoctocog Alfa) in Patients With Haemophilia A Treated in Routine Clinical Practice; (NCT02962765, GENA-99); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1133	NCT02971930	Bayer; Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A; (NCT02971930, 19144); [Last Updated: 8 January 2018].	A4
1134	NCT02971969	Dimension Therapeutics; A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02971969, 101HEMB02); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1135	NCT02974855	Pfizer; A Multicenter, Open-label, Multiple Ascending Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, And Efficacy Of Subcutaneous Or Intravenous Pf-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia; (NCT02974855, 2016-001885-27, B7841002); [Last Up-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		dated: 22 January 2018].	
1136	NCT02976753	Swedish Orphan Biovitrum; 24-month Prospective, Multicentre, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products in the Prophylactic Treatment of Patients With Haemophilia A (A-SURE); (NCT02976753, Sobi.Elocta-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1137	NCT02979119	PedNet Haemophilia Research Foundation, Lund University Hospital The European Paediatric Network for Haemophilia Management and the PedNet Haemophilia Registry; (NCT02979119, Version 5.1 June 2014); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1138	NCT02996942	Lund University; Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A; (NCT02996942, 2012/118); [Last Updated: 9 January 2017].	A5
1139	NCT02999308	Beijing Children's Hospital; Hematology Oncology Center; (NCT02999308, CHIPS); [Last Updated: 9 January 2017].	A4
1140	NCT03001830	University College, London, Medical Research Council GO-8: Gene Therapy for Haemophilia A Using a Novel Serotype 8 Capsid Pseudotyped Adeno-associated Viral Vector Encoding Factor VIII-V3; (NCT03001830, 2016-000925-38, MR/L013185/1, UCL 13/0076); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1141	NCT03002480	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Bypassing Agent Therapy Utilizing TEG in Hemophilia Patients With Inhibitors; (NCT03002480, 16-00501); [Last Updated: 9 January 2017].	A4
1142	NCT03003533	Spark Therapeutics; Gene Transfer, Dose-Finding Safety, Tolerability, and Efficacy Study of SPK-8011 [a Recombinant Adeno-Associated Viral Vector With Human Factor VIII Gene] in Individuals With Hemophilia A; (NCT03003533, SPK-8011-101); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1143	NCT03006965	Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, Shire, Unidad de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica. Hospital La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using an Online Medical Application Based on a Published Population Model and a Bayesian Algorithm; (NCT03006965, STH-OCT-2016-01, PK HemoA-SP); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
1144	NCT03009591	Real Fundación Victoria Eugenia; Prospective and Multicenter Study to Assess the Safety and Effectiveness of a Physiotherapy Treatment Through Fascial Therapy in Hemophilic Elbow Arthropathy. A Pilot Study.; (NCT03009591, HeL-Fascial); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1145	NCT03034044	Pfizer; Post-marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe; (NCT03034044, B1831086); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1146	NCT03054389	Baxalta now part of Shire; Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews; (NCT03054389, 001601); [Last Updated:	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		16 December 2017].	
1147	NCT03054662	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, World Federation of Hemophilia Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast.; (NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1148	NCT03055611	Swedish Orphan Biovitrum; A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B; (NCT03055611, Sobi.HAEM89-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
1149	NCT03061201	Sangamo Therapeutics; A Phase 1/2, Open-Label, Adaptive, Dose-Ranging Study to Assess the Safety and Tolerability of SB-525 (Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy) in Adult Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT03061201, SB-525-1603); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1150	NCT03075670	Novo Nordisk A/S; A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B; (NCT03075670, 2016-001149-25, U1111-1180-7154, NN7999-4260); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1151	NCT03079063	AryoGen Pharmed Co.; Randomized, Multicenter, Single-dose, Cross-over, Double-blind Study Comparing the Pharmacokinetic of Biosimilar Eptacog Alfa With Novoseven®, in Patients With Congenital Factor VII Deficiency; (NCT03079063, UGA2014-02); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1152	NCT03091751	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Factor IX (FIX) Contained in AlphaNine® and Its Pharmacokinetic Comparison With BeneFIX® in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B; (NCT03091751, IG-404-1); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1153	NCT03095287	Grifols Therapeutics Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIII/VWF (Alphanate®) in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects With Congenital Hemophilia A; (NCT03095287, GBI1406); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1154	NCT03103542	Swedish Orphan Biovitrum, Bioverativ Therapeutics Inc. ; A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed With rFVIIIFc Within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies; (NCT03103542, 2017-000065-73, Sobi.Elocta-003); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1155	NCT03136003	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society, St. Michael's Hospital, Toronto, Nationwide Children's Hospital DDAVP vs Exercise in Patients With Mild Hemophilia A - Which is Better and do They Work Synergistically in Improving Hemostasis?; (NCT03136003, 1000054948); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1156	NCT03154437	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Access Program for Emicizumab in Patients With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: 18 January 2018].	
1157	NCT03157154	Nantes University Hospital; Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies; (NCT03157154, RC17_0150); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1158	NCT03159663	Assiut University; Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients; (NCT03159663, Assiut1987); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1159	NCT03161626	Bio Products Laboratory; A Multicenter, Post-Marketing Registry Study of COAGADEX® in the Peri-operative Management of Patients With Moderate or Severe Hereditary Factor X Deficiency Undergoing Major Surgery; (NCT03161626, Ten06); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1160	NCT03168685	Healthcare Innovation Technology Lab, Bayer Bayer/HITLAB - Hemophilia Mobile App Usability Pilot; (NCT03168685, Pro00021564); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1161	NCT03169972	Baxalta now part of Shire, Baxalta Japan Limited ADYNOVATE Drug Use-Results Survey; (NCT03169972, 261601); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
1162	NCT03179748	Novo Nordisk A/S; Non-interventional, Multi-Centre, Post-Authorisation Safety Study With Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients; (NCT03179748, U1111-1171-9845, NN7008-4253); [Last Updated: 16 December 2017].	A5
1163	NCT03184025	Neslihan Tekçe; Effect of Surface Sealant Application on Clinical Performance of HEMA Containing and HEMA-free Self-Etch Adhesives; (NCT03184025, 2014/239); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1164	NCT03185897	Baxalta now part of Shire; A Global Epidemiologic Study to Determine the Prevalence of Neutralizing Antibodies and Related Adaptive Immune Responses to Adeno-Associated Virus (AAV) in Adults With Hemophilia; (NCT03185897, 201601); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1165	NCT03186677	ISU Abxis Co., Ltd., Catalyst Biosciences A Phase 1, Open-label, Multi-center, Dose-escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ISU304 in Previously Treated Hemophilia B Patients; (NCT03186677, ISU304-001/CB2679d); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1166	NCT03188913	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute; Major Burns Coagulation and the Role of Factor XIII: A Descriptive Study; (NCT03188913, PR(ATR)341/2016); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1167	NCT03196284	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT03196284, U1111-1179-2925, 2016-000510-30, JapicCTI-173681, NN7415-4310); [Last Updated: 22 January 2018].	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1168	NCT03196297	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors; (NCT03196297, U1111-1179-3872, 2016-000614-29, Japic-CTI-173682, NN7415-4255); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1169	NCT03199794	Baxalta now part of Shire, Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice; (NCT03199794, 241501); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1170	NCT03204539	University of California, Davis; INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF (INITIATE); (NCT03204539, 988465); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1171	NCT03205163	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Phase 1/2a, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A; (NCT03205163, 242HA101, 242HA101); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1172	NCT03217032	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute; Gene Modified Autologous Hematopoeitic Stem Cell for Type A or B Hemophilia; (NCT03217032, GIMI-IRB-17007); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1173	NCT03237273	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Pfizer HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound on Disease Management and Treatment Decision-making in Moderate and Severe Haemophilia; (NCT03237273, 63143); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1174	NCT03248141	Pfizer; Understanding Hemophilia A And B Drug Dosage Administration Patterns; (NCT03248141, HEMOBAFS, B1821056); [Last Updated: 22 January 2018].	A4
1175	NCT03264014	University of Pretoria, Novo Nordisk A/S, Medical Research Council, South Africa An Observational Pilot sTudy to Assess the Feasibility of Combining Data From Patient Registries in Countries With Developing Health Care Systems to EvaluaTe Haemophilia Management; (NCT03264014, UP TARGET H); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1176	NCT03272568	Emory University, Bioverativ Therapeutics Inc. ; A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers; (NCT03272568, IRB00095067); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1177	NCT03276130	Swedish Orphan Biovitrum; Management of Health-Related Quality of LIfe Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B; (NCT03276130, Sobi.HAEM89-003); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1178	NCT03286153	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), Seattle Children's Hospital, Oregon Health and Science University, Providence Health &Services Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing; (NCT03286153, BDC Ideal Body	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Weight Dosing); [Last Updated: 16 December 2017].	
1179	NCT03287999	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B; (NCT03287999, 11296); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1180	NCT03299699	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; FRATHEMO: Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia.; (NCT03299699, 2017-06); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1181	NCT03301376	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; INTHEMO: Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort; (NCT03301376, 2016-51); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1182	NCT03307980	Spark Therapeutics, Pfizer FIX-LONG Study: A Factor IX (FIX) Gene Transfer, Multi-center Evaluation of the LONG-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 (rAAV-Spark100-hFIX-Padua) in Individuals With Hemophilia B; (NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1183	NCT03313531	Lund University, Shire Calibrated Automated Thrombogram: A Scandinavian Multicenter Study; (NCT03313531, TGA1); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1184	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1185	NCT03327779	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry; (NCT03327779, WBDR); [Last Updated: 16 December 2017].	A7
1186	NCT03344003	Octapharma; Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate - A Canadian Study; (NCT03344003, WIL-26); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1187	NCT03358836	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), CSL Behring Joint Health Study; (NCT03358836, Joint Health Study); [Last Updated: 16 December 2017].	A4
1188	NCT03360149	University Hospital, Brest; Health Practice of Hemophilia Patiente Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children; (NCT03360149, ECHANGE); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1189	NCT03361137	Genentech, Inc.; A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1190	NCT03363321	Pfizer; A Multicenter, Open-label Study To Evaluate The Long-term Safety, Tolerability And Efficacy Of Subcutaneous Or Intravenous PF-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia; (NCT03363321, 2017-001255-31, B7841003); [Last Updated: 22 January 2018].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1191	NCT03364998	Bayer; Single Dose, Open Label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters of BAY 94 9027 and Elocta; (NCT03364998, 2017-003201-18, 19096); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1192	NCT03369444	University College, London; A Phase I/II, Open Label, Multicentre, Ascending Single Dose, Safety Study of a Novel Adeno- Associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B; (NCT03369444, UCL/15/0552); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1193	NCT03370172	Baxalta now part of Shire, Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire A Global, Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of the Safety and Dose Escalation of BAX 888, an Adeno-Associated Virus Serotype 8 (AAV8) Vector Expressing B-Domain Deleted Factor VIII (BDD-FVIII) in Severe Hemophilia A Subjects Administered a Single Intravenous Infusion; (NCT03370172, 2015-005576-22, 201501); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1194	NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical; Phase 3 Open-Label Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec an AAV Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels =1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions; (NCT03370913, 2017-003215-19, BMN 270-301); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1195	NCT03372993	AryoGen Pharmed Co.; A Post-Marketing, Observational Study in Iran to Determine the Immunogenicity Status in Patients Who Have Received rFVIIa AryoSeven.; (NCT03372993, ARY2016-01); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1196	NCT03376516	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT03376516, WIL-30); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1197	NCT03379974	Nationwide Children's Hospital, The Hospital for Sick Children Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A - is One Non-inferior to the Other and do They Work Additively in Improving Hemostasis?; (NCT03379974, IRB17-00290); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1198	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Single-Center, Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1199	NCT03384277	Zhang Lei, Qilu Hospital of Shandong University, Tianjin First Central Hospital, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Henan Cancer Hospital A Prospective, Randomized, Multicenter Clinical Trial of Acquired Haemophilia A With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab; (NCT03384277, IHBDH-IIT2017006); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1200	NCT03392974	BioMarin Pharmaceutical; Phase 3 Study To Evaluate Effica-	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		cy/Safety of Valoctocogene Roxaparvovec an AAV Vector-Mediated Gene Transfer of hFVIII at a Dose of 4E13vg/kg in Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels =1IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions; (NCT03392974, 2017-003573-34, BMN 270-302); [Last Updated: 18 January 2018].	
1201	NCT03399149	University Hospital, Grenoble; Systematic Evaluation by an Intensivist of Hematological Malignancy Patients Presenting With Acute Respiratory or Hemodynamic Failure: Impact on Prognosis: A Monocentric Observational Before-after Study; (NCT03399149, 2017-A00411-52, CARE HEMA (38RC16.238)); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1202	NTR2094	Academic Medical Center (AMC); The STIMULATE study: Statins Influence on Minrin Upregulation of von Willebrand factor and factor VIII. - STIMULATE; (NTR2094, 2009-017060-17); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1203	NTR2543	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Optimisation of home treatment in hemophilia; Effects on compliance and quality of life after intervention by a trained hemophilia nurse. - Optimisation of home treatment in hemophilia.; (NTR2543, 2723516 / 2010-097 ,); [Last Updated: 30 April 2017].	A2
1204	NTR2686	University Medical Center Utrecht (UMCU); Home treatment in prophylaxis for haemophilia: A quantitative assessment. - QAHT-study; (NTR2686, 10-269/ C); [Last Updated: 30 April 2017].	A4
1205	NTR2949	Radboud University Nijmegen Medical Centre; The correlation of factor VIII antibodies, measured with different assays, and factor VIII survival in patients with severe haemophilia A. - IMPALA; (NTR2949, NL19146.091.08); [Last Updated: 30 April 2017].	A4
1206	NTR3098	University Medical Center Utrecht (UMCU); Severe Haemophilia: Prophylactic treatment in the 2nd and 3rd decade. -; (NTR3098, U1111-1121-7069); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1207	NTR3240	Academic Center Dentistry Amsterdam (ACTA); The effect of chemotherapeutic agents and mechanical tongue cleaning on morning bad breath. -; (NTR3240, NL34505.018.11); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1208	NTR4121	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia - OPTICLOT; (NTR4121, 34911.07813 / 2013-243); [Last Updated: 12 June 2017].	A2
1209	NTR4548	University Medical Center Utrecht (UMCU); Arthropathy in patients with congenital severe and moderate severe Von Willebrand disease - Willebrand Artropathy Study; (NTR4548, NL38989.041.12); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1210	NTR4561	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Measurement of gait variability in patients with and without hemophilic arthropathy; MOVE study - MOVE study; (NTR4561, MEC-2014-086); [Last Updated: 30 April 2017].	A4
1211	NTR4754	University Medical Center Utrecht (UMCU); The value of	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		ultrasound compared to magnetic resonance imaging in haemophilic arthropathy -; (NTR4754, METC 14-274); [Last Updated: 30 April 2017].	
1212	NTR5274	University Medical Center Groningen (UMCG); Hemophilia and Atherosclerotic Plaque Imaging: an exploratory study - MAGICAL study (Magnetic Resonance Imaging of Carotid Arteries in Hemophilia Patients); (NTR5274, NL46624.042.13); [Last Updated: 11 December 2017].	A4
1213	NTR5284	University Medical Center Groningen (UMCG); Medial arterial calcification in patients with haemophilia - MIRACLE; (NTR5284, NL51599.042.14); [Last Updated: 30 April 2017].	A4
1214	NTR5383	Erasmus Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild hemophilia A - DAVID; (NTR5383, NL53686.078.15); [Last Updated: 5 September 2017].	A1
1215	NTR5438	University Medical Center Groningen (UMCG); MRI vessel wall characteristics of peripheral arteries and arterial stiffness in hemophilia patients -; (NTR5438, NL52159.042.15); [Last Updated: 30 April 2017].	A4
1216	NTR6036	Erasmus Medical Center; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions - Little DAVID; (NTR6036, NL57682.078.16); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1217	NTR6769	Van Creveldkliniek - UMC Utrecht; Sports Participation and Injuries in Patients with Haemophilia - SPRAIN; (NTR6769, NL69221.041.17); [Last Updated: 11 December 2017].	A1
1218	PER-058-14	Pfizer Inc.; AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE PROPHYLAXIS TREATMENT, AND TO CHARACTERIZE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF B-DOMAIN DELETED RECOMBINANT FACTOR VIII ALBUMIN FREE (MOROCTOCOG ALFA [AF-CC]) IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A; (PER-058-14, 3082B2&#8208, 313&#8208, WW (B1831001)); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1219	TCTR20140128002	Apexcela, Co., Ltd.; An open-label prospective study to evaluate the efficacy and safety of a recombinant human Erythropoietin (Hema-Plus) for the management of anemia in patients on peritoneal dialysis; (TCTR20140128002, APXF001-01); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1220	TCTR20170228002	Thai Hematology Society; The safety and efficacy of plasma-derived factor VIII concentrate produced by National Blood Center, Thai Red Cross Society; (TCTR20170228002); [Last Updated: 10 January 2018].	A2
1221	TCTR20170512002	Novo Nordisk; Explorer 5; (TCTR20170512002, U1111-1179-3872); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1222	TCTR20170807003	Apexcela Co., Ltd., Siam Bioscience Co., Ltd. ; A Study to Observe Pure Red Cell Aplasia (PRCA) Occurrence in Patients with Chronic Kidney Disease Who Used Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) at Ramathibodi Hospital; (TCTR20170807003, APXF001-02); [Last Updated: 10 January 2018].	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1223	TCTR20170808001	Apexcela Co., Ltd., Siam Bioscience Co., Ltd. ; A Retrospective Study of the Efficacy and Safety of Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) in Patients with Chronic Kidney Disease who continuously used Hema-Plus at Siriraj Hospital; (TCTR20170808001, APXF001-03); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
EU-CTR			
1224	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals; A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving fac; (2004-000219-24, 3082A-101342).	A4
1225	2004-001623-38	Baxter AG; Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated; (2004-001623-38, 060103).	A1
1226	2004-002648-88	Wyeth Pharmaceuticals; In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX); (2004-002648-88, 3090A-101795).	A1
1227	2004-003727-12	Wyeth Pharmaceuticals Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate; (2004-003727-12, 3082A-101711).	A2
1228	2004-004868-69	ZLB Behring LLC; Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor von Willebrand Factor Complex (Humate-P®) Using Individualized Dosing in Pediatric and Adult Surgical Subjects with von Willebrand's Disease; (2004-004868-69, AP7000_1-4002).	A1
1229	2004-005051-34	Lfb Biotechnologies; Efficacy and safety study of vWF SD-35-DH (WILFACTIN) in children under 6 years of age; (2004-005051-34, 42-73-305 / WIL1-0305).	A1
1230	2005-000347-29	Baxter AG; ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A; (2005-000347-29, 060201).	A1
1231	2005-000720-16	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.; A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII; (2005-000720-16, 3082B2-310-WW).	A1
1232	2005-000891-42	Novo Nordisk A/S; A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recomb; (2005-000891-42, NN1731-1668).	A2
1233	2005-001426-84	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy,	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Safety and Immunogenicity of Wilate in Children < 6 Years of Age with Inherited Von Willebrand Disease; (2005-001426-84, WIL-14).	
1234	2005-001579-37	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Clinical Research and Development; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (2005-001579-37, 3082B2-311-WW).	A2
1235	2005-001746-17	Lfb Biotechnologies; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF vWF SD-35-DH (WILFACTIN) IN PATIENTS UNDER LONG TERM PROPHYLAXIS; (2005-001746-17, 42-73-406/ WIL1-0406).	A1
1236	2005-002757-45	Bayer HealthCare LLC/Biological Products; A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment; (2005-002757-45, 11859).	A1
1237	2005-004435-22	Octapharma Ag; Incidence of Inhibitors in Previously Untreated Patients with Severe Heamophilia a Treated with Octanate; (2005-004435-22, AVI-40-3).	A1
1238	2005-005103-41	Anne Mette Hvas; Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid; (2005-005103-41, 8200).	A4
1239	2005-005246-40	Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs; A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe; (2005-005246-40, 3090A1-400-WW).	A1
1240	2005-005650-41	Sesp; A Comparative, Randomized, Open-label, Multicenter Study, of Directly Observed Treatment of Chronic Hepatitis C (DOT) and auto administrated treatment with Copegus® (Ro 20-9963) and Pegasys® (Ro 25; (2005-005650-41, ML19953).	A1
1241	2005-005697-71	Baxalta Innovations GmbH; Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infu; (2005-005697-71, 060402).	A2
1242	2005-005711-17	St. Jude Children's Research Hospital; AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B; (2005-005711-17, AGT4HB).	A1
1243	2005-006186-14	Kedrion; Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previous; (2005-006186-14, KB037).	A1
1244	2006-000663-28	Bio Products Laboratory; An open multi-centre study in patients with von Willebrand Disease to investigate the pharma-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		cokinetics, efficacy and safety of Optivate, a high purity, dual inactivated Factor VIII and Von Willebra; (2006-000663-28, 8VWF01).	
1245	2006-000664-85	Bio Products Laboratory; An Open Multi-centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of OPTIVATE®, a High Purity, Dual Inactivated Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrate, in Patients with von Willebrand Di; (2006-000664-85, 8VWF03).	A1
1246	2006-001383-23	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Efficacy, safety and pharmaco-economic assessment of secondary long term prophylaxis with highly purified, standardized, doubly virus inactivated FVIII/VWF concentrates in patients with severe, inh; (2006-001383-23, PROWILL).	A1
1247	2006-002635-24	Grifols Biological Inc; A Study of Immunologic Safety for AlphanateŇ in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2006-002635-24, GBI04-01).	A4
1248	2006-003148-51	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII; (2006-003148-51, F13CD-1725).	A1
1249	2006-004458-26	Bayer Healthcare LLC; Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY; (2006-004458-26, 12332).	A1
1250	2006-004879-35	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital h; (2006-004879-35, NN1731-1804).	A2
1251	2006-005575-17	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.; An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the , Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (ReFacto AF) in Child; (2006-005575-17, 3082B2-313-WW).	A1
1252	2007-000728-41	Maastro clinic; A phase I/II trial testing nelfinavir, an inhibitor of Akt signaling, in combination with preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer; (2007-000728-41, 06/02-29 jan'07).	A1
1253	2007-003289-16	Tibotec Pharmaceuticals; A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with; (2007-003289-16, TMC435350-TiDP16-C201).	A1
1254	2007-003718-32	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week proph; (2007-003718-32, BAY79-4980/12781).	A1
1255	2007-004017-33	Wyeth Pharmaceuticals France; Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX; (2007-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		004017-33, 3090X1-4405).	
1256	2007-004116-32	Lfb Biotechnologies; Efficacy and Safety Study of Wilfactin Administered by Continuous Infusion in Patients with Severe Von Willebrand Disease Undergoing Major Surgical Procedures; (2007-004116-32, Protocol WIL1-0609).	A1
1257	2007-004371-19	Archemix Corp.; A Phase 2 Pilot Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ARC1779 Injection in Patients with von Willebrand Factor-Related Platelet Function Disorders; (2007-004371-19, ARC1779-004).	A1
1258	2007-004834-18	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY; (2007-004834-18, 060601).	A4
1259	2007-005100-41	Aptevo Europe Limited; Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects with Haemophilia B; (2007-005100-41, IB1001-01).	A1
1260	2007-005344-25	Foundation for Liver Research; High-dose versus standard-dose weight-based ribavirin in combination with peginterferon alfa-2a for patients infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4; (2007-005344-25, HCV 07-01).	A1
1261	2008-000985-21	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compa; (2008-000985-21, Bay14-2222/12800).	A1
1262	2008-001104-23	CSL Behring GmbH; A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A; (2008-001104-23, CSLCT-BIO-07-47).	A1
1263	2008-001563-11	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Tr; (2008-001563-11, GENA-01).	A1
1264	2008-001910-25	Octapharma AG; Pharmacokinetics of WILATE® and Haemate® P in von Willebrand type 3 patients - a prospective, randomised, controlled, open-labelled, 2-arm cross-over study; (2008-001910-25, WIL-21).	A1
1265	2008-002037-67	Grifols Biologicals Inc.; EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404; (2008-002037-67, IG404/1).	A1
1266	2008-002157-21	Novo Nordisk; A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate in Subjects with Haemophilia A; (2008-002157-21, NN7008-3522).	A4
1267	2008-002456-24	Wyeth Research; A Post Authorization Safety Surveillance	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Study of Xyntha in Usual Care Settings; (2008-002456-24, 3082B2-4418).	
1268	2008-003960-20	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects with Haemophilia A Sub-Trial: Safety and Efficacy; (2008-003960-20, NN7008-3543).	A1
1269	2008-004922-18	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Bi-ostate® in Subjects with Von Willebrand Disease; (2008-004922-18, CSLCT-BIO-08-54).	A1
1270	2008-005709-20	Tibotec Pharmaceuticals; An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily; (2008-005709-20, TMC435350-TiDP16-C202).	A1
1271	2008-005945-46	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A; (2008-005945-46, NN7008-3568).	A2
1272	2008-006424-54	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa; (2008-006424-54, NN7128-1907).	A2
1273	2008-006465-85	Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi; Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated; (2008-006465-85, BENEFIX).	A1
1274	2008-007016-15	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Randomised Study of First Choice Immunotolerance Induction in Patients with Severe Type a Haemophilia with Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison of Induction of Immune Tolerance with Fviii; (2008-007016-15, RES.I.ST. NAÏVE).	A4
1275	2008-007019-33	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Immune Tolerance Induction Study in Patients with Severe Type a Haemophilia with Inhibitor after Failure of a Previous Induction of Immune Tolerance with Fviii Concentrates without Von Willebrand F; (2008-007019-33, RES.I.ST. EXPERIENCED).	A2
1276	2008-007347-13	Baxter Innovations GmbH; Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated pa; (2008-007347-13, 060801).	A2
1277	2008-007883-41	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency; (2008-007883-41, F13CD-3720(Mentor™2)).	A1
1278	2008-007997-39	Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; A Postauthorization Safety	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings; (2008-007997-39, B1831004(3082B2-4432-WW)).	
1279	2008-008378-29	CHU de Saint-Etienne; A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction; (2008-008378-29, 0808128).	A2
1280	2008-008435-29	Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; A Non-Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Pediatric Subjects Less Than Twelve Years of Age With Severe Hemophilia; (2008-008435-29, 3082B2-4433-WW).	A1
1281	2008-008436-93	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings; (2008-008436-93, B1831006(3082B2-4434-WW)).	A1
1282	2009-010147-14	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-dem; (2009-010147-14, Bay 14-2222/12948).	A4
1283	2009-010172-21	Elena Santagostino; An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inh; (2009-010172-21, ENJOIH01).	A2
1284	2009-011055-43	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A; (2009-011055-43, GENA-08).	A1
1285	2009-011186-88	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) o en pacientes mínimamente tratados con componentes sanguíneos (MBCTP) al ser expuestos a concentrados de derivados plasmáticos; (2009-011186-88, ABB-09-001).	A1
1286	2009-012149-43	Bayer HealthCare AG; Ensayo aleatorizado, cruzado, abierto, en dos partes, para evaluar la farmacocinética, la eficacia y el perfil de seguridad de FVIII recombinante libre de proteínas plasmáticas formulado con sacaro; (2009-012149-43, BAY81-8973/12954).	A1
1287	2009-012150-20	Bayer HealthCare AG; A phase II/III, randomized, crossover, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma; (2009-012150-20, BAY81-8973/14319).	A1
1288	2009-013227-28	Lfb Biotechnologies; A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe; (2009-013227-28, F8VR-0624).	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1289	2009-014295-21	Biogen Idec Hemophilia Inc.; B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treat; (2009-014295-21, 998HB102).	A1
1290	2009-015112-18	CSL Behring GmbH; A Phase III, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with Haemophilia A; (2009-015112-18, CSLCT-BIO-08-53).	A1
1291	2009-016029-32	Struttura Semplice Gestione-Org.-Funz. Hub Emofilia; Mechanism of Action and Efficacy of an Alternative Immunotolerance Regimen Based on Modulation of Immune Responses: A New Chance for Haemophilia Patients with Refractory Inhibitors ?; (2009-016029-32, ITI-CE-PR).	A2
1292	2009-016383-36	Novo Nordisk; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients with Haemophilia A; (2009-016383-36, NN7008-3545).	A1
1293	2009-016719-39	Baxter Innovations GmbH; IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors i; (2009-016719-39, 050901).	A1
1294	2009-016720-31	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX; (2009-016720-31, 250901).	A1
1295	2009-017060-17	Academic Medical Center; STIMULATE study: Statins influence on Minrin upregulation of von Willebrand factor and factor VIII; (2009-017060-17, STIMULATE1.0).	A2
1296	2009-017301-11	CSL Behring GmbH; An Open-Label, Multi-Centre Extension Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Paediatric, Adolescent, and Adult Subjects with Von Willebrand Disease who Completed Clinical Studies C; (2009-017301-11, CSLCT-BIO-09-64).	A1
1297	2009-017753-34	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with von Willebrand Disease; (2009-017753-34, CSLCT-BIO-08-52).	A1
1298	2010-018477-38	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2010-018477-38, CSL654_2001).	A1
1299	2010-018644-14	Octapharma AG; Prospective Clinical Study in Children with Severe Haemophilia a to Investigate Clinical Efficacy, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Safety of Human-Cl Rhfviii; (2010-018644-14, GENA-03).	A1
1300	2010-020113-85	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune To;	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(2010-020113-85, CSLCT-BIO-l0-67).	
1301	2010-020224-22	PTC Therapeutics Inc; A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (2010-020224-22, PTC124-GD-011-HEM).	A2
1302	2010-020558-33	Biogen Idec Hemophilia Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in; (2010-020558-33, 997HA301).	A1
1303	2010-021162-30	Octapharma AG; Prospective, Open-Label, Multi-Center, Phase III Clinical Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Human Factor VWF/VIII Concentrate (Wilate®) In Subjects With Inherited Von Willebrand Disea; (2010-021162-30, Wil-24).	A1
1304	2010-021781-29	Bayer HealthCare AG; A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylax-is therapy; (2010-021781-29, BAY81-8973/13400).	A1
1305	2010-022726-33	Baxter Innovations GmbH; BAX326 (recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level 1- 2%) Hemo; (2010-022726-33, 251001).	A1
1306	2010-023069-24	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Ha; (2010-023069-24 - NN7999-3747).	A1
1307	2010-023070-40	Novo Nordisk A/S; An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B; (2010-023070-40, NN7999-3773).	A1
1308	2010-023072-17	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B; (2010-023072-17, NN7999-3775).	A1
1309	2010-023242-69	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01; (2010-023242-69, GENA-11).	A1
1310	2010-023666-46	Lfb Biotechnologies; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES; (2010-023666-46, F8VR-1006).	A2
1311	2010-023803-92	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors; (2010-023803-92, NN1731-3562).	A2
1312	2010-023921-39	Novo Nordisk A/S; Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A;	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		(2010-023921-39, NN7008-3893).	
1313	2010-024108-84	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3 CLINICAL STUDY TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND EFFICACY OF rVWF:rFVIII and rVWF IN THE TREATMENT OF BLEEDING EPISODES IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH VON WILLEBRAND DISEASE; (2010-024108-84, 071001).	A1
1314	2010-024190-39	Aptevo Europe Limited; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects with Hemophilia B; (2010-024190-39, IB1001-02).	A1
1315	2011-000181-34	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (2011-000181-34, OBI-1-301).	A1
1316	2011-000323-33	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequenti; (2011-000323-33, BAY86-6150,IMPACT15534).	A2
1317	2011-000410-18	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMIN-ISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMU-NOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCI-DENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UN-TREATED PATIENTS; (2011-000410-18, 061002).	A1
1318	2011-000413-39	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Se-vere (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level; (2011-000413-39, 251002).	A1
1319	2011-000520-15	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York NY 10017; A Multicenter, Open Label Study to Compare on Demand Treatment to a Prophylaxis Regimen of Nonacog Alfa (Benefix) in Subjects with Moderately Severe to Severe He-mophilia B (Fix:C ≤2%); (2011-000520-15, B1821010).	A1
1320	2011-000826-31	Novo Nordisk; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156- 0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Chil-dren with Haemophilia B; (2011-000826-31, NN7999-3774).	A1
1321	2011-001033-16	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A; (2011-001033-16, NN7008-3809).	A1
1322	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemoph; (2011-001142-15, NN7088-3859).	A1
1323	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A; (2011-001144-30, NN7088-3860).	A2
1324	2011-001785-17	Octapharma AG; Clinical Study in Previously Treated Chil-dren with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII; (2011-001785-17, GENA-13).	
1325	2011-001899-18	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (2011-001899-18, OBI-1-302).	A2
1326	2011-002393-23	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog; (2011-002393-23, CSL627_1001).	A1
1327	2011-002415-28	CSL Behring GmbH; A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2011-002415-28, CSL654_3001).	A1
1328	2011-002437-19	Baxter Innovations GmbH; Bax326 (Recombinant Factor Ix): A Phase 2/3 Prospective, Uncontrolled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity in Previously Treated Pediatric Patients W; (2011-002437-19, 251101).	A1
1329	2011-003072-37	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episode; (2011-003072-37, 8HA01EXT).	A1
1330	2011-003073-28	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episod; (2011-003073-28, 8HA02PED).	A1
1331	2011-003075-11	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes i; (2011-003075-11, 9HB01EXT).	A1
1332	2011-003076-36	Biogen Idec Research Ltd; Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in; (2011-003076-36, 9HB02PED).	A2
1333	2011-005210-11	Bayer AG; A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A; (2011-005210-11, BAY94-9027/13024).	A1
1334	2011-006032-23	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children; (2011-006032-23, CSL654_3002).	A1
1335	2011-006294-26	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3, Prospective, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Activated FVII BI (rFVIIa BI) in the Treatment	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		of Acute Bleeding Episodes per an On-demand Regime; (2011-006294-26, 021101).	
1336	2012-001039-30	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain; (2012-001039-30, BetHäm2012).	A2
1337	2012-001309-26	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors; (2012-001309-26, CSL689_2001).	A2
1338	2012-001336-65	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A; (2012-001336-65, CSL627_3002).	A1
1339	2012-001445-40	Green Cross Corporation; Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2012-001445-40, GreenGeneF_P3).	A2
1340	2012-001669-34	Med. Univ. Wien Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie; Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavor of Factor VIII; (2012-001669-34).	A4
1341	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A; (2012-001711-23, NN7088-3885).	A1
1342	2012-002554-23	Octapharma Ag; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A; (2012-002554-23, GENA-05).	A1
1343	2012-003280-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n; (2012-003280-22, AI452-032).	A1
1344	2012-003387-43	Gilead Sciences Inc.; A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects; (2012-003387-43, GS-US-337-0102).	A1
1345	2012-003450-92	Instituto Grifols S.A.; Evaluation of the Pharmacokinetic Profile, Clinical Efficacy and Safety of the Von Willebrand Factor Contained in Fanhdi® (Double-Inactivated Human Anti-Hemophilic Factor) in Pediatric Patients Wit; (2012-003450-92, IG1005).	A1
1346	2012-003463-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who; (2012-003463-22, AI452-030).	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1347	2012-003599-38	Baxter Innovations GmbH; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previo; (2012-003599-38, 261201).	A1
1348	2012-004434-42	Bayer AG; A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated chi; (2012-004434-42, BAY94-9027/15912).	A1
1349	2012-004606-10	Bio Products Laboratory Limited (Bpl); Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A; (2012-004606-10, 8VWF07).	A1
1350	2012-004867-38	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and; (2012-004867-38, NN7999-3895).	A1
1351	2012-005489-37	CSL Behring GmbH; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2012-005489-37, CSL654_3003).	A1
1352	2013-000909-24	Erasmus MC; "OPTI-CLOT": Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia; (2013-000909-24, 201302-OPTICLOT).	A2
1353	2013-001081-42	Hannover Medical School; Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study; (2013-001081-42, HepNet-aHCV-IV).	A1
1354	2013-001359-11	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (2013-001359-11, 261204).	A2
1355	2013-001556-35	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe hae; (2013-001556-35, GENA-21).	A1
1356	2013-002236-24	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (2013-002236-24, 261302).	A1
1357	2013-002686-19	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS; (2013-002686-19, HIPS-2013).	A1
1358	2013-002897-30	Gilead Sciences Inc.; A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency; (2013-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		002897-30, GS-US-334-0154).	
1359	2013-003013-18	Biogen Idec Research Ltd; A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With S; (2013-003013-18, 997HA307).	A1
1360	2013-003240-23	St. James' Hospital; PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial); (2013-003240-23, 967908487).	A3
1361	2013-003262-13	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A; (2013-003262-13, CSL627_3001).	A1
1362	2013-003305-25	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multi-centre Post-marketing Study to Assess the Efficacy and Safety of Voncento® in Subjects with Von Willebrand Disease; (2013-003305-25, CSLCT-BIO-12-83).	A1
1363	2013-003629-27	Bioverativ Therapeutic Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously U; (2013-003629-27, 998HB303).	A2
1364	2013-003742-16	Cangene Europe Limited; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B; (2013-003742-16, IB1001-04).	A1
1365	2013-003997-28	Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII; (2013-003997-28, GENA-15).	A1
1366	2013-004025-88	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety a; (2013-004025-88, NN7088-3908).	A1
1367	2013-004383-62	Green Cross Corporation; An open label Safety and Efficacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2013-004383-62, GreenGene™F_E_P3).	A2
1368	2013-004779-11	rEVO Biologics Inc.; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients with Inhibitors to Factor VIII or IX; (2013-004779-11, RB-FVIIa-006-13).	A2
1369	2013-005512-10	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previous; (2013-005512-10, 997HA306).	A1
1370	2013-005579-42	uniQure biopharma B.V.; A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial inves-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		tigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX); (2013-005579-42, CT-AMT-060-01).	
1371	2014-000742-30	Baxter Innovations GmbH; A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated p; (2014-000742-30, 261202).	A1
1372	2014-001245-24	Gilead Sciences Inc.; An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p; (2014-001245-24, GS-US-337-1118).	A1
1373	2014-001362-10	Bayer HealthCare AG; Routine prophylaxis treatment versus On-demand treatment for Children with severe Hemophilia A: comparison of all bleeding events in Chinese Hemophilia patients; (2014-001362-10, BAY14-2222/16287).	A1
1374	2014-002121-35	Gilead Sciences Inc.; A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni; (2014-002121-35, GS-US-337-1406).	A1
1375	2014-002356-27	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co.; A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo; (2014-002356-27, 5172-065).	A2
1376	2014-002986-30	Octapharma Ag; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of personalized prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A; (2014-002986-30, GENA-21b).	A1
1377	2014-003575-38	Baxalta Innovations GmbH; A PHASE 3 PROSPECTIVE, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF rVWF WITH OR WITHOUT ADVATE IN ELECTIVE SURGICAL PROCEDURES IN SUBJECTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE; (2014-003575-38, 071101).	A1
1378	2014-003880-38	BioMarin Pharmaceutical Inc.; A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A; (2014-003880-38, 270-201).	A2
1379	2014-004106-15	Wyeth Pharmaceutical Co. Ltd; An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with Xyntha (B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) in Chinese Subjects with Hemophilia A; (2014-004106-15, 3082B2-3316).	A2
1380	2014-004155-32	Wyeth Research; An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B; (2014-004155-32, 3090A1-301).	A1
1381	2014-004156-65	Wyeth Pharmaceutical Co Ltd.; An Evaluation of the Safety	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B; (2014-004156-65, 3090A1-3305).	
1382	2014-004735-39	Nki-Avl; Phase II Study of cisplatin and everolimus in patients with metastatic or unresectable neuroendocrine carcinomas (NEC) of extrapulmonary origin; (2014-004735-39, M14NEC).	A1
1383	2014-005253-39	Bayer HealthCare AG; A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated He; (2014-005253-39, BAY14-2222/12684).	A1
1384	2014-005401-20	CSL Limited; An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Patients With von Willebrand's Disease (VWD); (2014-005401-20, CSLCT-BIO-03-97).	A1
1385	2014-005435-14	Erasmus University Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A; (2014-005435-14, 104616).	A1
1386	2014-005477-37	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi; (2014-005477-37, 261303).	A1
1387	2015-000690-13	Gilead Sciences Inc.; A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection; (2015-000690-13, GS-US-337-1463).	A1
1388	2015-000958-38	LFB USA Inc.; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients from birth to <12 years old with Inhibit; (2015-000958-38, LFB-FVIIa-007-14).	A2
1389	2015-001395-21	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC; (2015-001395-21, ALN-AT3SC-002).	A2
1390	2015-001486-67	Dimension Therapeutics Inc.; A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (2015-001486-67, 101HEMB01).	A1
1391	2015-001919-13	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic testing of saliva samples from patients with ≥5 exposure days to rFVIIa analogue in the adept™2 trial. Bio-specimen research study; (2015-001919-13, NN1731-4214).	A2
1392	2015-002136-40	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 ye; (2015-002136-40, 261203).	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
1393	2015-002661-36	Belfast Health and Social Care Trust; Single centre randomised controlled trial to assess the effect of the addition of twenty-four hours of oral tranexamic acid post-operatively to a single intra-operative intravenous dose of tranexam; (2015-002661-36, 15039DB-SW).	A2
1394	2015-002866-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients; (2015-002866-21, BH29884).	A2
1395	2015-003027-61	Pfizer Inc.; An open-label, single dose pharmacokinetic study of BeneFIX (nonacog alfa, recombinant factor IX) in male Chinese subjects with haemophilia B; (2015-003027-61, B1821048).	A1
1396	2015-003685-88	Pfizer Inc.; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (moroctocog Alfa (af-cc), Recombinant Factor VIII) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (2015-003685-88, B1831082).	A2
1397	2015-005040-33	Pfizer Inc.; An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Xyntha (moroctocog-alfa (af-cc), Recombinant FVIII) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care; (2015-005040-33, B1831083).	A1
1398	2015-005327-63	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pe; (2015-005327-63, NN7088-4033).	A2
1399	2015-005521-39	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VI; (2015-005521-39, 241502).	A2
1400	2015-005524-26	Grifols Biologicals Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIIIIVWF Alphanate® in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemoph; (2015-005524-26, GBI1406).	A2
1401	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients; (2016-000072-17, BH30071).	A1
1402	2016-000073-21	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Weekly Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia a Pedia; (2016-000073-21, BH29992).	A2
1403	2016-000510-30	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors; (2016-000510-30, NN7415-	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		4310).	
1404	2016-000614-29	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors; (2016-000614-29, NN7415-4255).	A2
1405	2016-000765-22	Pfizer Inc.; An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settin; (2016-000765-22, B1821052).	A1
1406	2016-000925-38	University College London (UCL); GO-8: Gene therapy for haemophilia A using a novel serotype 8 capsid pseudotyped adeno-associated viral vector encoding Factor VIII-V3; (2016-000925-38, UCL13/0076).	A2
1407	2016-001094-33	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Multicenter, Open-Label, Phase Iii Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks (Q4w) in Patients with Hemophilia A; (2016-001094-33, BO39182).	A1
1408	2016-001464-11	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX; (2016-001464-11, ALN-AT3SC-004).	A1
1409	2016-001477-33	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label Clinical Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of rVWF with or without ADVATE in the Treatment and Control of Bleed; (2016-001477-33, 071102).	A1
1410	2016-001478-14	Baxalta Innovations GmbH; A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN-LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE; (2016-001478-14, 071301).	A1
1411	2016-001875-57	Erasmus University Medical Center Rotterdam; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions; (2016-001875-57, 106524).	A1
1412	2016-001885-27	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York NY 10017; A Multicenter, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous or Intravenous Pf-06741086 in Subject; (2016-001885-27, B7841002).	A2
1413	2016-002396-99	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A; (2016-002396-99, NN7170-4213).	A2
1414	2016-003681-34	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (2016-003681-34, WIL-27).	A2
1415	2016-003821-40	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial; (2016-003821-40, NN7170-4345).	
1416	2016-004087-19	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing a; (2016-004087-19, ALN-AT3SC-009).	A2
1417	2016-004366-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter Phase Iiib Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia a Patients with Inhibitors; (2016-004366-25, MO39129).	A2
1418	2017-000065-73	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ); A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIIIFc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Faile; (2017-000065-73, Sobi.Elocta-003).	A2
1419	2017-000373-36	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Efficacy of rFVIIIFc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects with Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment; (2017-000373-36, 997HA402).	A2
1420	2017-000403-24	Hannover Medical School; HepNet pilot trial: Multicenter trial for the treatment of chronic hepatitis E with sofosbuvir (SofE); (2017-000403-24, HepNet-SofE).	A1
PharmNet.Bund			
1421	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals; A multicenter study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital hemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy (2004-000219-24).	A4
1422	2004-003727-12	Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) (2004-003727-12).	A2
1423	2005-000720-16	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; A Randomized Two-way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) With a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A (2005-000720-16).	A1
1424	2006-005575-17	Wyeth Pharmaceuticals Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (Moroctocog alfa [AF-CC]) in Children With Hemophilia A (2006-005575-17).	A1
1425	2007-003718-32	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A (2007-003718-32).	
1426	2007-004834-18	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY (2007-004834-18).	A4
1427	2008-001563-11	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ; (2008-001563-11).	A1
1428	2008-003960-20	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects withHaemophilia ASub-Trial:Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding during Surgical Procedures in Subjects with Haemophilia A (2008-003960-20).	A1
1429	2008-005945-46	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A (2008-005945-46).	A2
1430	2008-007997-39	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings (2008-007997-39).	A2
1431	2008-008436-93	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings (2008-008436-93).	A1
1432	2009-010147-14	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy (2009-010147-14).	A4
1433	2009-010172-21	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico; An Investigator-initiated study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors (2009-010172-21).	A2
1434	2009-011055-43	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A (2009-011055-43).	A1
1435	2009-011186-88	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomised, Open Label,	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Clinical Trial (2009-011186-88).	
1436	2009-012149-43	Bayer HealthCare AG; A two part randomized, cross-over, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety profile of plasma-protein free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated subjects with severe hemophilia A under prophylaxis therapy. ; (2009-012149-43).	A1
1437	2010-018644-14	Octapharma AG; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII (2010-018644-14).	A1
1438	2010-020113-85	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia A (<=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors). ; (2010-020113-85).	A2
1439	2010-020558-33	Biogen Idec Hemophilia, Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A (2010-020558-33).	A1
1440	2010-023242-69	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01; (2010-023242-69).	A1
1441	2011-000181-34	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies (2011-000181-34).	A1
1442	2011-000323-33	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual cross-over design compared with one fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150. ; (2011-000323-33).	A2
1443	2011-000410-18	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A (2011-000410-18).	A1
1444	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A (2011-001142-15).	
1445	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A (2011-001144-30).	A2
1446	2011-002393-23	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN Octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study (2011-002393-23).	A1
1447	2011-003072-37	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A (2011-003072-37).	A1
1448	2011-005210-11	Bayer HealthCare AG; A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (2011-005210-11).	A1
1449	2012-001039-30	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain - BetHäm2012: Monozentrische, einfach verblindete, randomisierte, 2- armige, placebokontrollierte Cross-over Studie zur Untersuchung der Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie A unter Einnahme von Betain (2012-001039-30).	A2
1450	2012-001309-26	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors. ; (2012-001309-26).	A2
1451	2012-001336-65	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A (2012-001336-65).	A1
1452	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A (2012-001711-23).	A1
1453	2012-002554-23	OCTAPHARMA AG; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A; (2012-002554-23).	A1
1454	2012-003280-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment naïve genotypes 1, 2, 3 or 4 in subjects co-infected with HIV.Revised Protocol 01 - Incorporates Administrative Letter 01, Amendment 02+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific(version 1.0, dated 15-	A1

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		Apr-2013) (2012-003280-22).	
1455	2012-003599-38	Baxter Innovations GmbH; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A (2012-003599-38).	A1
1456	2012-004606-10	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED (BPL); Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A. ; (2012-004606-10).	A1
1457	2013-001359-11	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures (2013-001359-11).	A2
1458	2013-001556-35	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A (2013-001556-35).	A1
1459	2013-002236-24	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylatedRecombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding inPreviously Treated Patients with Severe Hemophilia A (2013-002236-24).	A1
1460	2013-003262-13	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A (2013-003262-13).	A1
1461	2013-003997-28	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) - to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII (2013-003997-28).	A1
1462	2013-004025-88	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia AAn open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A (2013-004025-88).	A1
1463	2013-005512-10	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A; (2013-005512-10).	A1
1464	2014-002356-27	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., United States; A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blood Disorders	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		with and without HIV Co-Infection (2014-002356-27).	
1465	2014-005477-37	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe Hemophilia A (2014-005477-37).	A1
1466	2015-002136-40	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) (2015-002136-40).	A1
1467	2015-002866-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL,PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THEEFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICSOF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NOPROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITHINHIBITORS (2015-002866-21).	A2
1468	2015-005327-63	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A (2015-005327-63).	A2
1469	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL,PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THEEFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICSOF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NOPROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTSWITHOUT INHIBITORS; (2016-000072-17).	A1
1470	2016-000073-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS (2016-000073-21).	A2
1471	2016-002396-99	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A (2016-002396-99).	A2
1472	2016-003821-40	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial; (2016-003821-40).	A2
1473	2016-004366-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS (2016-004366-25).	A2
1474	2017-000065-73	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ); A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIIIFc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who	A2

#	ID	Quelle	Ausschlussgrund
		have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies; (2017-000065-73).	

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	548	547	1
WHO ICTRP	680	679	1
EU-CTR	198	197	1
PharmNet.Bund	54	53	1
Summe	Σ=1480	Σ=1476	Σ=4

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00000582	National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors; (NCT00000582, 302); [Last Updated: April 27, 2012].	A2
2	NCT00000705	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia; (NCT00000705, ACTG 017, 10993); [Last Updated: August 5, 2014].	A2
3	NCT00001104	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Study of Zidovudine in HIV-Infected Patients Who Have Hemophilia; (NCT00001104, ACTG 036, 11012); [Last Updated: March 16, 2012].	A2
4	NCT00002276	University of Pittsburgh, NIH AIDS Clinical Trials Information Service; The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia; (NCT00002276, 044A); [Last Updated: June 24, 2005].	A2
5	NCT00002386	Merck Sharp & Dohme Corp., NIH AIDS Clinical Trials Information Service; Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia; (NCT00002386, 246J, 065-00); [Last Updated: June 24, 2005].	A2
6	NCT00005304	Baylor College of Medicine, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs; (NCT00005304, 3005, R01HL037951); [Last Updated: December 10, 2015].	A1
7	NCT00005305	University of North Carolina Chapel Hill, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs; (NCT00005305, 3006, R01HL037974); [Last Updated: June 14, 2016].	A1
8	NCT00005309	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs; (NCT00005309, 3012, R01HL043512); [Last Updated: February 9, 2016].	A2
9	NCT00005518	National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors; (NCT00005518, 5038, R01HL061937); [Last Updated:	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		May 13, 2016].	
10	NCT00007371	University of North Carolina Chapel Hill, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings; (NCT00007371, 954, R01HL064817); [Last Updated: September 26, 2016].	A2
11	NCT00037544	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A; (NCT00037544, 3082B1-306); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
12	NCT00037557	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B; (NCT00037557, 3090A1-301); [Last Updated: December 27, 2007].	A1
13	NCT00038909	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A; (NCT00038909, 3082A1-302); [Last Updated: February 8, 2013].	A1
14	NCT00038935	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A; (NCT00038935, 3082B1-305); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
15	NCT00055341	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV; (NCT00055341, 1R01AI049508-01, 5R01AI049508-02); [Last Updated: July 30, 2008].	A2
16	NCT00076557	Avigen, Stanford University, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, University of Washington, The University of Texas Health Science Center Houston, University of Campinas Brazil, Christian Medical College Vellore India, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia; Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B; (NCT00076557, BB IND 9398); [Last Updated: April 4, 2007].	A1
17	NCT00092976	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery; (NCT00092976, 3082A2-401); [Last Updated: December 28, 2007].	A2
18	NCT00093171	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B; (NCT00093171, 3090A1-302); [Last Updated: August 21, 2009].	A1
19	NCT00093210	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B; (NCT00093210, 3090A1-304); [Last Updated: December 5, 2007].	A1
20	NCT00108758	Novo Nordisk A/S; Efficacy of NovoSeven® in Bleeding	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Prophylaxis in Hemophilia; (NCT00108758, F7HAEM-1505); [Last Updated: January 12, 2017].	
21	NCT00108797	Novo Nordisk A/S; Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds; (NCT00108797, F7HAEM-2068); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
22	NCT00139828	Sanquin; Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® (Human Coagulation Factor IX); (NCT00139828, KB2000.03); [Last Updated: August 30, 2007].	A1
23	NCT00141843	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A; (NCT00141843, 3082B2-310); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
24	NCT00151385	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A; (NCT00151385, 3082A-101342); [Last Updated: June 28, 2012].	A2
25	NCT00156520	University of Rochester; Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis; (NCT00156520, 10504); [Last Updated: April 12, 2010].	A1
26	NCT00157040	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A; (NCT00157040, 060101); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
27	NCT00157053	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901; (NCT00157053, 060102); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
28	NCT00157105	Baxalta now part of Shire, Shire; Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery; (NCT00157105, 069902); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
29	NCT00157157	Baxalta now part of Shire, Shire; Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients; (NCT00157157, 060103); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
30	NCT00162019	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients; (NCT00162019, 040201); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
31	NCT00166309	Skane University Hospital; The FEIBA NovoSeven	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Comparative Study; (NCT00166309, FENOC); [Last Updated: April 19, 2007].	
32	NCT00166387	Skane University Hospital; Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS); (NCT00166387, HIGS); [Last Updated: March 26, 2014].	A2
33	NCT00167973	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use; (NCT00167973, 3090A-101039); [Last Updated: May 26, 2010].	A1
34	NCT00168051	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A; (NCT00168051, 3082A-101711/3082A1-900); [Last Updated: February 8, 2013].	A2
35	NCT00168090	CSL Behring; Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD); (NCT00168090, AP7000/1-4002); [Last Updated: February 11, 2011].	A1
36	NCT00178607	The University of Texas Health Science Center Houston; Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia; (NCT00178607, Inhibitors); [Last Updated: May 12, 2016].	A2
37	NCT00189982	Baxalta now part of Shire, Shire; Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101; (NCT00189982, 060401); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
38	NCT00195221	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B; (NCT00195221, 3090A-101657); [Last Updated: December 5, 2007].	A1
39	NCT00195442	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance; (NCT00195442, 3082A-100690); [Last Updated: February 11, 2011].	A2
40	NCT00207597	Centers for Disease Control and Prevention; Joint Outcome Study; (NCT00207597, CDC-NCBDDD-1455, U27/CCU812106); [Last Updated: September 21, 2005].	A3
41	NCT00212459	New York Presbyterian Hospital; The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs; (NCT00212459, Bleeding Logs); [Last Updated: March 27, 2013].	A2
42	NCT00212472	New York Presbyterian Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust; International Immune Tolerance Study; (NCT00212472, ITI); [Last Updated: December 7, 2009].	A2
43	NCT00213473	University Hospital Rouen; Prospective Clinical and	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study; (NCT00213473, 2001/001/HP); [Last Updated: June 18, 2013].	
44	NCT00214734	Baxalta now part of Shire, Baxter BioScience, Shire; ADVATE Post Authorization Safety Surveillance; (NCT00214734, ADVATE PASS); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
45	NCT00221195	Tulane University School of Medicine, Tulane University; Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors; (NCT00221195, PRO-FEIBA Study); [Last Updated: February 6, 2017].	A2
46	NCT00231751	Skane University Hospital; The Malmö International Brother Study (MIBS); (NCT00231751, MIBS); [Last Updated: October 4, 2005].	A3
47	NCT00236301	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, French Health Products Safety Agency, FRM, Solvay Pharmaceuticals; Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers; (NCT00236301, P021204); [Last Updated: January 17, 2008].	A1
48	NCT00243386	Baxalta now part of Shire, Shire; Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A; (NCT00243386, 060201); [Last Updated: November 20, 2017].	A1
49	NCT00243659	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (NCT00243659, 3082B2-311); [Last Updated: June 3, 2011].	A2
50	NCT00244114	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients; (NCT00244114, 3090A1-900, B1821003; 3090A-101795); [Last Updated: February 18, 2013].	A1
51	NCT00245245	Octagen Corporation, Biomeasure Inc Ipsen Group; Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII; (NCT00245245, OBI-1 - 201, NIH Grant 2R44 HL064497-02); [Last Updated: October 4, 2007].	A2
52	NCT00245297	Recoly N.V.; Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes; (NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1); [Last Updated: October 16, 2007].	A1
53	NCT00253669	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, National Cancer Institute (NCI), North American Brain Tumor Consortium; Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Newly Diagnosed Gliomas; (NCT00253669, NABTT-0307 CDR0000441111, U01CA062475, NABTT-0307, JHOC-NABTT-0307); [Last Updated: May 28, 2012].	
54	NCT00279578	University of Aarhus; Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT00279578, 20050184); [Last Updated: November 16, 2006].	A3
55	NCT00281333	Sheba Medical Center; The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients; (NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL); [Last Updated: August 30, 2011].	A2
56	NCT00284193	Sheba Medical Center; Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII; (NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL); [Last Updated: July 27, 2012].	A2
57	NCT00289536	Baxalta now part of Shire, Shire; Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A; (NCT00289536, 060403); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
58	NCT00306670	Georgetown University, Genentech Inc.; Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A; (NCT00306670, U2688); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
59	NCT00323856	Grifols Biologicals Inc.; Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00323856, GBI 04-01); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
60	NCT00324493	Christian Medical College Vellore India; Musculoskeletal Function in Hemophilia; (NCT00324493, MUSFIH2004); [Last Updated: November 30, 2006].	A1
61	NCT00331006	New England Research Institutes, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Genentech Inc.; Rituximab to Treat Severe Hemophilia A; (NCT00331006, 374, U01HL072268, U01HL072274, U01HL072290, U01HL072033, U01HL072291, U01HL072248, U01HL072355, U01HL072283, U01HL072346, U01HL072331); [Last Updated: June 11, 2013].	A2
62	NCT00340548	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3); (NCT00340548, 999902173, 02-C-N173); [Last Updated: November 17, 2017].	A1
63	NCT00341705	National Cancer Institute (NCI), Multicenter Hemophilia Cohort Study, National Institutes of Health Clinical Center (CC); The Second Multicenter Hemophilia Cohort	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Study; (NCT00341705, 999901170, 01-C-N170); [Last Updated: July 2, 2017].	
64	NCT00344435	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors; (NCT00344435, 999905160, 05-C-N160); [Last Updated: October 6, 2017].	A2
65	NCT00357656	Baxalta now part of Shire, Shire; Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery; (NCT00357656, 060402); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
66	NCT00364182	Pfizer; Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B; (NCT00364182, 3090A1-400, B1821002); [Last Updated: October 4, 2011].	A1
67	NCT00375323	Medical University of Vienna; Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation; (NCT00375323, NovoSeven 1); [Last Updated: April 20, 2007].	A2
68	NCT00387192	Bio Products Laboratory; A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease; (NCT00387192, 8VWF01); [Last Updated: March 3, 2010].	A1
69	NCT00404300	Bio Products Laboratory; Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery; (NCT00404300, 8VWF03); [Last Updated: March 3, 2010].	A1
70	NCT00423059	Yonsei University; Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy; (NCT00423059, koh01); [Last Updated: March 13, 2007].	A1
71	NCT00475072	Hoffmann-La Roche; A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C; (NCT00475072, ML16814); [Last Updated: November 1, 2016].	A2
72	NCT00484185	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B; (NCT00484185, 3090X1-4403, B1821005); [Last Updated: August 12, 2013].	A1
73	NCT00486278	Novo Nordisk A/S; Haemophilia Patients With Inhibitors Being Treated for Acute Joint Bleeds; (NCT00486278, NN1731-1804, 2006-004879-35, CTI-080612); [Last Updated: March 7, 2017].	A2
74	NCT00507520	University of Toronto; Almond Dose Response Study; (NCT00507520, REB 235U, U of T Protocol #6440); [Last Updated: July 26, 2007].	A1
75	NCT00511355	Merck Sharp & Dohme Corp.; Effects on Hemostasis, Lipids, Carbohydrate Metabolism, Adrenal & Thyroid Function of the Combined Oral Contraceptive NOMAC-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		E2 Compared to a COC Containing LNG-EE (292004)(COMPLETED)(P05764); (NCT00511355, P05764, Organon Protocol No. 292004); [Last Updated: April 10, 2017].	
76	NCT00515710	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia; LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B; (NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01); [Last Updated: October 5, 2017].	A1
77	NCT00518544	Samsung Medical Center; Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions; (NCT00518544, CRS107-17-1); [Last Updated: August 20, 2007].	A1
78	NCT00543439	Pfizer; Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII; (NCT00543439, 3082B2-313, B1831001, 2006-005575-17); [Last Updated: January 18, 2018].	A1
79	NCT00554632	University of Vermont, University of Vermont Medical Center; Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study; (NCT00554632, 03-168); [Last Updated: November 7, 2007].	A1
80	NCT00555555	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients; (NCT00555555, GBI 07-03); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
81	NCT00571584	Novo Nordisk A/S; High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors; (NCT00571584, F7HEAM-1510); [Last Updated: January 12, 2017].	A1
82	NCT00573118	Tel-Aviv Sourasky Medical Center; Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity; (NCT00573118, FactorVIII); [Last Updated: December 13, 2007].	A1
83	NCT00580424	University of Vermont; The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots; (NCT00580424, 08-002); [Last Updated: June 28, 2010].	A1
84	NCT00581126	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B; (NCT00581126, 3090A-100932); [Last Updated: December 27, 2007].	A1
85	NCT00581438	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain; (NCT00581438, 3082A-102378); [Last Updated: December 27, 2007].	A3
86	NCT00586521	Bayer; BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Improvement (Adults); (NCT00586521, 11859, 2005-002757-45); [Last Updated: November 3, 2014].	
87	NCT00606060	Bayer; BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries; (NCT00606060, 11486); [Last Updated: April 13, 2010].	A2
88	NCT00612196	ThromboGenics, BioInvent International AB; A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers; (NCT00612196, TB-402-001); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
89	NCT00612417	ThromboGenics, BioInvent International AB; Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402; (NCT00612417, TB-402-002); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
90	NCT00618579	ThromboGenics, BioInvent International AB; Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin; (NCT00618579, TB-402-003); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
91	NCT00621673	Bayer; Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00621673, 12112); [Last Updated: December 18, 2014].	A2
92	NCT00623480	Bayer; Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment; (NCT00623480, 12800, 2008-000985-21); [Last Updated: November 17, 2014].	A1
93	NCT00623727	Bayer; BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00623727, 12781, 2007-003718-32); [Last Updated: July 15, 2013].	A1
94	NCT00629837	Bayer; Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980; (NCT00629837, 11876, LipLong); [Last Updated: November 18, 2014].	A2
95	NCT00632814	Bayer; Russian Kogenate Pediatric Study; (NCT00632814, 12684, 2014-005253-39); [Last Updated: July 1, 2015].	A1
96	NCT00638001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy; (NCT00638001, READ-LOBET-01); [Last Updated: July 11, 2014].	A1
97	NCT00640289	Children's Hospital of Orange County, CSL Behring; Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate; (NCT00640289, BB-IND5986); [Last Updated: February 11, 2015].	A2
98	NCT00651846	Bayer; Investigate Impact of Yasmin vs Microgynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women; (NCT00651846, 91270, 307286); [Last Updated: De-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		cember 30, 2014].	
99	NCT00666406	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00666406, 060601); [Last Updated: November 22, 2017].	A3
100	NCT00697320	Novo Nordisk A/S; Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany; (NCT00697320, F7HAEM-1921); [Last Updated: December 7, 2016].	A2
101	NCT00703911	Novo Nordisk A/S; Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors; (NCT00703911, F7HAEM-3507); [Last Updated: January 11, 2017].	A2
102	NCT00707772	Baqiyatallah Medical Sciences University, Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tehran Hepatitis Center, Guilan Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences; Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection; (NCT00707772, BRCGL-07-03); [Last Updated: September 17, 2009].	A1
103	NCT00710619	Novo Nordisk A/S; Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX; (NCT00710619, F7HAEM-1965); [Last Updated: November 17, 2016].	A2
104	NCT00716716	Bioverativ Therapeutics Inc., Syntonix Pharmaceuticals Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients; (NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001); [Last Updated: February 28, 2017].	A1
105	NCT00717626	The Hospital for Sick Children; Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A; (NCT00717626, 1000012140); [Last Updated: December 19, 2013].	A1
106	NCT00749476	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX; (NCT00749476, 3090X1-4405); [Last Updated: June 8, 2011].	A1
107	NCT00759655	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age; (NCT00759655, 3082B2-3315, B1831002, 3082B2-3315-WW); [Last Updated: February 7, 2011].	A1
108	NCT00765726	Pfizer; Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings; (NCT00765726, 3082B2-4418,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		B1831003); [Last Updated: January 20, 2012].	
109	NCT00768287	Aptevo BioTherapeutics, Aptevo Therapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B; (NCT00768287, IB1001-01); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
110	NCT00782470	Bayer; Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00782470, 12749); [Last Updated: November 3, 2014].	A3
111	NCT00795743	University of Miami; Coagulation Changes in Trauma Patients; (NCT00795743, 20070692); [Last Updated: May 6, 2014].	A1
112	NCT00797381	Shanghai Public Health Clinical Center, Merck Sharp & Dohme Corp.; Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia; (NCT00797381, CN2009); [Last Updated: November 25, 2008].	A2
113	NCT00798499	AstraZeneca; A Feasibility Study to Collect Data in Patients With Haemophilia; (NCT00798499, D0960M00006); [Last Updated: July 2, 2009].	A2
114	NCT00816660	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease; (NCT00816660, 070701); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
115	NCT00824798	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Gait Evaluation in Haemophiliac Patients; (NCT00824798, READ-LOBET-02); [Last Updated: July 11, 2014].	A2
116	NCT00835068	Pfizer; Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX; (NCT00835068, 3090X1-4409, B1821007); [Last Updated: September 17, 2014].	A1
117	NCT00837356	Novo Nordisk A/S; Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects; (NCT00837356, NN7008-3522, 2008-002157-21); [Last Updated: February 10, 2017].	A3
118	NCT00839202	Children's Hospital Los Angeles, University of Vermont; Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay; (NCT00839202, CCI-06-0069-CR002); [Last Updated: February 1, 2017].	A1
119	NCT00840086	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects; (NCT00840086, NN7008-3543, 2008-003960-20, 101151); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
120	NCT00842621	St. Jude Children's Research Hospital; Long Term Effects of Erythrocyte Lysis; (NCT00842621, ELYSIS); [Last Updated: June 27, 2016].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
121	NCT00851721	Baxalta now part of Shire, Shire; Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor; (NCT00851721, 090701); [Last Updated: November 22, 2017].	A2
122	NCT00853086	Novo Nordisk A/S; Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database; (NCT00853086, F7HAEM-3537, U1111-1130-5940); [Last Updated: November 16, 2016].	A2
123	NCT00864552	Bayer; International PMS Study - KOGENATE Bayer; (NCT00864552, 11145, 12252 - KG0201CH,, 12253 - KG0201BE,, 12256 - KG0201AT,, 12258 - KG0201IT,, 12259 - KG0201GR,, 12260 - KG0201ES,, 12261 - KG0201FR,, 12264 - KG0201SE,, 12266 - KG0201NL); [Last Updated: June 30, 2009].	A2
124	NCT00866606	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects; (NCT00866606, 3090A1-3305, B1821004); [Last Updated: April 5, 2011].	A1
125	NCT00868530	Pfizer; Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects; (NCT00868530, 3082B2-3316, B1831015); [Last Updated: April 5, 2017].	A2
126	NCT00874926	Bayer; EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS; (NCT00874926, 13405, KG0702); [Last Updated: January 29, 2014].	A2
127	NCT00879541	CSL Behring, Parexel; Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A; (NCT00879541, CSLCT-BIO-07-47, 1472); [Last Updated: February 11, 2011].	A1
128	NCT00882778	Novo Nordisk A/S; PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection; (NCT00882778, F7HAEM-3695); [Last Updated: January 9, 2017].	A2
129	NCT00884390	Pfizer; Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings; (NCT00884390, 3082B2-4432); [Last Updated: September 1, 2014].	A1
130	NCT00890812	University of Utah, Sheila B. Terry Memorial Research Fund; Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke; (NCT00890812, 14363, ACC: 46499140, IRB: 00014363); [Last Updated: August 4, 2011].	A1
131	NCT00895037	Pfizer; Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF; (NCT00895037, 3082B2-4420, B1831016); [Last Updated: August 29, 2017].	A2
132	NCT00914459	Pfizer; Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients; (NCT00914459, 3082B2-4433, B1831005, 2008-008435-29); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
133	NCT00916032	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Study	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00916032, 060801); [Last Updated: November 22, 2017].	
134	NCT00922597	Bayer; Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery; (NCT00922597, 13213, KG0701); [Last Updated: April 20, 2015].	A2
135	NCT00922792	Novo Nordisk A/S; Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B; (NCT00922792, NN7128-3700, 2009-010080-16); [Last Updated: May 13, 2016].	A2
136	NCT00927667	Bayer; Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens; (NCT00927667, 12948, 2009-010147-14); [Last Updated: February 20, 2013].	A3
137	NCT00927992	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain; (NCT00927992, B1831011, 3082B1-4436); [Last Updated: January 30, 2013].	A2
138	NCT00932555	Bayer; EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan; (NCT00932555, 14344, KG0803); [Last Updated: March 14, 2012].	A2
139	NCT00936312	Weill Medical College of Cornell University, Bayer, University Hospital Bonn; Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study; (NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study); [Last Updated: December 10, 2012].	A2
140	NCT00936845	Weill Medical College of Cornell University, CSL Behring, University of Pennsylvania; Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study; (NCT00936845, Females with Hemophilia); [Last Updated: December 10, 2012].	A2
141	NCT00941616	CSL Behring, Parexel; Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, Biostate®, in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT00941616, CSLCT-BIO-08-54, 1481, 2008-004922-18); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
142	NCT00947193	PTC Therapeutics, Genzyme a Sanofi Company; Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B; (NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: November 1, 2011].	A2
143	NCT00950170	Pfizer; Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting; (NCT00950170, 3082B2-4434, B1831006, 2008-008436-93); [Last Updated: December 29, 2016].	A1
144	NCT00951405	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of 3 Different	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT00951405, NN7128-1907, 2008-006424-54, JapicCTI-090860, U1111-1111-8584); [Last Updated: June 27, 2014].	
145	NCT00951873	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers; (NCT00951873, NN7129-3754, 2009-011267-37); [Last Updated: May 13, 2016].	A1
146	NCT00952731	Northwestern University, National Cancer Institute (NCI); 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ; (NCT00952731, NWU07-9-02, NCI-2013-00452, NCI 07-9-02, P30CA060553, N01CN35157); [Last Updated: July 21, 2015].	A1
147	NCT00952822	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection; (NCT00952822, 060702); [Last Updated: November 22, 2017].	A3
148	NCT00956345	Novo Nordisk A/S; Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B; (NCT00956345, NN7999-3639, 2009-011085-28, 090857); [Last Updated: January 20, 2017].	A1
149	NCT00969319	Bayer; Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America; (NCT00969319, 14285, KG0802); [Last Updated: January 19, 2015].	A2
150	NCT00972296	Oregon Health and Science University; Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia; (NCT00972296, DOleson); [Last Updated: April 4, 2017].	A2
151	NCT00979238	St. Jude Children's Research Hospital, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Hemophilia of Georgia Inc., Children's Hospital of Philadelphia; Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B; (NCT00979238, AGT4HB, 5R01HL094396); [Last Updated: July 12, 2017].	A1
152	NCT00984126	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015; (NCT00984126, NN7008-3568, 2008-005945-46, U1111-1111-9377, JapicCTI-101357); [Last Updated: July 27, 2017].	A2
153	NCT00989196	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT00989196, GENA-01); [Last Updated: January 17, 2014].	
154	NCT00994929	University of Pittsburgh; Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive; (NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214); [Last Updated: March 2, 2016].	A2
155	NCT00995046	Hospices Civils de Lyon; Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00995046, 2007.482); [Last Updated: May 14, 2013].	A1
156	NCT01000844	University of Colorado Denver, Bayer, Rush University Medical Center, Phoenix Children's Hospital, The University of Texas Health Science Center Houston, Oregon Health and Science University, Emory University, University of Texas Southwestern Medical Center, Palmetto Health, Indiana University School of Medicine, Intermountain Health Care Inc., Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago; Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency; (NCT01000844, 01-0436); [Last Updated: June 26, 2017].	A3
157	NCT01027364	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B; (NCT01027364, 998HB102, 2009-014295-21); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
158	NCT01027377	Bioverativ Therapeutics Inc.; Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01027377, 998HA101); [Last Updated: February 28, 2017].	A1
159	NCT01029340	Bayer; Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A; (NCT01029340, 12954, 2009-012149-43); [Last Updated: November 28, 2016].	A1
160	NCT01029808	Sahlgrenska University Hospital Sweden; Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B; (NCT01029808, VGAO002); [Last Updated: October 19, 2016].	A3
161	NCT01034904	CSL Behring; Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A; (NCT01034904, CE1250_5002_CA); [Last Updated: December 10, 2013].	A1
162	NCT01051076	City of Hope Medical Center, Charta Fondazione, Grifols Biologicals Inc., CSL Behring, Biotest Pharmaceuticals Corporation, Grifols Therapeutics Inc.; Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced); (NCT01051076, 06200, 2008-007019-33); [Last Updated: April 11, 2017].	A2
163	NCT01051544	City of Hope Medical Center, Charta Fondazione, Grifols	A5

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Biologicals Inc., CSL Behring, Biotest Pharmaceuticals Corporation, Grifols Therapeutics Inc.; Study of First TIME Immunotolerance Induction in Severe Hemophilia A Patients With Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison With FVIII Concentrates With or Without Von Willebrand Factor - RES.I.S.T. Naive; (NCT01051544, 06201, 2008-007016-15); [Last Updated: April 11, 2017].	
164	NCT01053715	CSL Behring; Quality of Life Study of Helixate NexGen; (NCT01053715, CE1250_5002_EU, 1501); [Last Updated: March 20, 2015].	A1
165	NCT01064284	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Sintesi Research Srl; Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers; (NCT01064284, ABB - 09 - 001, 2009-011186-88); [Last Updated: August 25, 2017].	A1
166	NCT01085344	The Hospital for Sick Children; Canadian Hemophilia Prophylaxis Study; (NCT01085344, 0019970022); [Last Updated: June 8, 2015].	A1
167	NCT01090206	Virginia Commonwealth University, CSL Behring; Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia; (NCT01090206, PT 104212); [Last Updated: April 29, 2016].	A2
168	NCT01105546	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors; (NCT01105546, ENJOIH 01, IND 14503); [Last Updated: April 8, 2013].	A2
169	NCT01125813	Octapharma; Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A; (NCT01125813, GENA-08); [Last Updated: September 11, 2017].	A1
170	NCT01128881	Baxalta now part of Shire, Shire; IMMUNINE Pre-Treatment Study; (NCT01128881, 050901, 2009-016719-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
171	NCT01138501	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A; (NCT01138501, NN7008-3545, U1111-1113-7182, 2009-016383-36); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
172	NCT01159587	Bayer; Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report; (NCT01159587, 11856); [Last Updated: April 13, 2011].	A1
173	NCT01174446	Baxalta now part of Shire, Shire; Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients; (NCT01174446, 250901, 2009-016720-31); [Last Updated: November 24, 2017].	A1
174	NCT01178294	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A; (NCT01178294, OBI-1-301); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
175	NCT01181128	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01181128, 997HA301); [Last Updated: August 18, 2017].	
176	NCT01184820	Bayer; Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration; (NCT01184820, 13401); [Last Updated: November 3, 2014].	A3
177	NCT01191372	Baxalta now part of Shire, Shire; First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients; (NCT01191372, ARC19499-001, 2010-020373-17, 271101); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
178	NCT01205724	Novo Nordisk A/S; Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A; (NCT01205724, NN7088-3776, 2010-018520-68, U1111-1116-2043, JapicCTI-101293); [Last Updated: February 10, 2017].	A3
179	NCT01213446	CSL Behring, Parexel; Study of Biostate® in Children With Von Willebrand Disease; (NCT01213446, CSLCT-BIO-08-52, 2009-017753-34, 1494); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
180	NCT01217255	The Hospital for Sick Children; Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World; (NCT01217255, 1000020214); [Last Updated: December 19, 2013].	A2
181	NCT01220141	Novo Nordisk A/S; Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01220141, NN7025-3601, U1111-1116-2012); [Last Updated: April 16, 2015].	A2
182	NCT01224808	CSL Behring; Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT01224808, CSLCT-BIO-09-64, 2009-017301-11, 1498); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
183	NCT01228669	Novo Nordisk A/S; Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B; (NCT01228669, NN7415-3813, 2010-020465-24, U1111-1116-2356); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
184	NCT01229007	CSL Behring, Parexel; Study of Biostate® in Children With Hemophilia A; (NCT01229007, CSLCT-BIO-08-53, 2009-015112-18, 1495); [Last Updated: August 24, 2017].	A1
185	NCT01232634	The Hospital for Sick Children, University of Sao Paulo, Federal University of São Paulo, University of Campinas Brazil, Baxter Healthcare Corporation; Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT01232634, 1000010841); [Last Updated: November 9, 2016].	
186	NCT01233258	Bayer; A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01233258, 14319, 2009-012150-20); [Last Updated: November 28, 2016].	A1
187	NCT01233440	CSL Behring; Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B; (NCT01233440, CSL654_2001, 1508, 2010-018477-38); [Last Updated: January 31, 2012].	A1
188	NCT01234545	Novo Nordisk A/S; Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors; (NCT01234545, F7HAEM-3850, U1111-1116-2488); [Last Updated: November 14, 2014].	A2
189	NCT01238367	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543; (NCT01238367, NN7008-3600, U1111-1117-1286, JapicCTI-101346); [Last Updated: February 10, 2017].	A2
190	NCT01252186	Teva Women's Health, Teva Pharmaceutical Industries; A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women; (NCT01252186, PSE-HSP-203, 2010-023215-34); [Last Updated: March 13, 2015].	A1
191	NCT01260350	Gilead Sciences; Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3; (NCT01260350, P7977-0523, Medsafe); [Last Updated: November 17, 2014].	A1
192	NCT01271868	Aptevo BioTherapeutics, Aptevo Therapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01271868, IB1001-02); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
193	NCT01272206	Novo Nordisk A/S; Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects; (NCT01272206, NN7128-3729, 2010-021286-67, U1111-1118-0208); [Last Updated: August 20, 2014].	A1
194	NCT01285089	Novo Nordisk A/S; Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia; (NCT01285089, F7HAEM-3856, U1111-1114-8926); [Last Updated: January 30, 2014].	A2
195	NCT01286779	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 (rFIX) Con-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		tinuation Study; (NCT01286779, 251001, 2010-022726-33); [Last Updated: October 23, 2017].	
196	NCT01288391	Novo Nordisk A/S; Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients; (NCT01288391, NN7128-3840, 2010-021127-28, U1111-1118-6995, JapicCTI-111455); [Last Updated: May 13, 2016].	A2
197	NCT01291004	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc., Teva Pharmaceutical Industries; A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives; (NCT01291004, DSG-OI-101); [Last Updated: August 21, 2013].	A1
198	NCT01303900	UMC Utrecht; Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia; (NCT01303900, CVD study 1); [Last Updated: February 25, 2011].	A1
199	NCT01311648	Bayer; BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial; (NCT01311648, 13400, 2010-021781-29); [Last Updated: January 9, 2018].	A1
200	NCT01318707	Georgetown University; Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study; (NCT01318707, BiomarkersHemA); [Last Updated: July 24, 2012].	A2
201	NCT01322620	Novo Nordisk A/S; Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia; (NCT01322620, F7HAEM-3911, U1111-1119-7128); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
202	NCT01333111	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients; (NCT01333111, NN7999-3747, 2010-023069-24, U1111-1119-6415, JapicCTI-111644); [Last Updated: July 28, 2017].	A1
203	NCT01335061	Pfizer; Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B; (NCT01335061, B1821010, 3090A1-3306, 2011-000520-15); [Last Updated: June 8, 2015].	A1
204	NCT01341912	Octapharma; Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs); (NCT01341912, GENA-11); [Last Updated: February 3, 2014].	A1
205	NCT01361126	CSL Behring; A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B; (NCT01361126, CSL654_2004, 2010-023793-39); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
206	NCT01365520	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A; (NCT01365520, NN7008-3893, 2010-023921-39, U1111-1118-2228); [Last Updated: February 10, 2017].	A2
207	NCT01376700	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Shire; Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study; (NCT01376700, 061002, 2011-000410-18); [Last Updated: November 22, 2017].	
208	NCT01386268	Bayer; Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance; (NCT01386268, 14927, KG0910KR); [Last Updated: August 21, 2014].	A2
209	NCT01386528	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B; (NCT01386528, NN7999-3773, 2010-023070-40, U1111-1121-4554); [Last Updated: August 23, 2017].	A1
210	NCT01388491	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc., Teva Pharmaceutical Industries; A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women; (NCT01388491, DSG-HSP-201); [Last Updated: April 7, 2017].	A1
211	NCT01392547	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Patients With Congenital Haemophilia and Inhibitors; (NCT01392547, NN1731-3562, 2010-023803-92, U1111-1118-2228, JapicCTI-111595); [Last Updated: May 15, 2017].	A2
212	NCT01395810	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773; (NCT01395810, NN7999-3775, 2010-023072-17, U1111-1121-5408, JapicCTI-121812); [Last Updated: February 23, 2017].	A1
213	NCT01403740	Turkish Society of Hematology; Turkish Acquired Haemophilia Registry; (NCT01403740, 2011/HEM/001); [Last Updated: July 27, 2011].	A1
214	NCT01405742	University of Pittsburgh, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A; (NCT01405742, PRO10020178, R34HL105870-01A1); [Last Updated: October 7, 2016].	A1
215	NCT01410227	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD); (NCT01410227, 071001, 2010-024108-84); [Last Updated: November 21, 2017].	A1
216	NCT01425723	Bioverativ Therapeutics Inc.; Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B; (NCT01425723, 9HB01EXT, 2011-003075-11); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
217	NCT01434511	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congen-	A6

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		ital Hemophilia A; (NCT01434511, OBI-1-302); [Last Updated: November 24, 2017].	
218	NCT01436825	Bayer; Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients; (NCT01436825, 15453, KG110FR); [Last Updated: August 10, 2015].	A2
219	NCT01439971	Catalyst Biosciences; Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia; (NCT01439971, B3051001, 2011-002170-23); [Last Updated: May 12, 2017].	A2
220	NCT01440946	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B; (NCT01440946, 9HB02PED, 2011-003076-36); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
221	NCT01445197	CSL Behring; Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development; (NCT01445197, CSLCT-BIO-10-67, 2010-020113-85); [Last Updated: October 3, 2017].	A2
222	NCT01454739	Bioverativ Therapeutics Inc.; Long-Term Safety and Efficacy of rFVIIIFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A; (NCT01454739, 8HA01EXT, 2011-003072-37); [Last Updated: December 25, 2017].	A1
223	NCT01458106	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A; (NCT01458106, 8HA02PED, 2011-003073-28); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
224	NCT01460147	Baxalta now part of Shire, Shire; Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia; (NCT01460147, 001001); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
225	NCT01467427	Novo Nordisk A/S; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B; (NCT01467427, NN7999-3774, 2011-000826-31, U1111-1119-5013, JapicCTI-121877); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
226	NCT01477437	The Hospital for Sick Children; Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia; (NCT01477437, 1000023483); [Last Updated: January 3, 2018].	A1
227	NCT01480180	Novo Nordisk A/S; Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A; (NCT01480180, NN7088-3859, U1111-1119-7416,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		2011-001142-15, JapicCTI-121749); [Last Updated: November 8, 2017].	
228	NCT01486927	CSL Behring; An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01486927, CSL627_1001, 2011-002393-23); [Last Updated: August 9, 2016].	A1
229	NCT01488994	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 Pediatric Study; (NCT01488994, 251101, 2011-002437-19); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
230	NCT01489111	Novo Nordisk A/S; Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A; (NCT01489111, NN7088-3860, U1111-1119-7326, 2011-001144-30, 132215); [Last Updated: November 29, 2017].	A2
231	NCT01493778	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A; (NCT01493778, NN7008-3809, U1111-1119-6116, 2011-001033-16, P/50/2010, JapicCTI-142544, CTR20150455); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
232	NCT01496274	CSL Behring; A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B; (NCT01496274, CSL654_3001, 2011-002415-28); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
233	NCT01503567	Novo Nordisk A/S; Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries; (NCT01503567, HAEM-3971, U1111-1124-6665); [Last Updated: January 18, 2017].	A2
234	NCT01505946	Grifols Italia S.p.A, Thrombinoscope; Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors; (NCT01505946, PredicTGA, 373); [Last Updated: June 17, 2013].	A3
235	NCT01507896	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients; (NCT01507896, 251002, 2011-000413-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
236	NCT01510418	Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital; Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B; (NCT01510418, 10-343); [Last Updated: August 3, 2016].	A2
237	NCT01524653	University of Vermont; Detecting the Impact of Statin Therapy On Lowering Risk of Venous Thrombo-Embolic Events (DISOLVE); (NCT01524653, VCC 1110); [Last Updated: December 5, 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
238	NCT01541527	University Hospital Montpellier, Hôpital de la Timone, University Hospital Clermont-Ferrand, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, University Hospital Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes; Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization; (NCT01541527, UF 8844); [Last Updated: December 31, 2014].	A2
239	NCT01555749	Novo Nordisk A/S; Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects; (NCT01555749, NN7415-3981, 2011-004575-36, U1111-1124-5137); [Last Updated: February 27, 2017].	A1
240	NCT01561391	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery; (NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA); [Last Updated: January 12, 2017].	A1
241	NCT01561417	Novo Nordisk A/S; Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects; (NCT01561417, NN1007-1744, 2005-005379-14); [Last Updated: January 19, 2017].	A1
242	NCT01561924	Novo Nordisk A/S; Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography; (NCT01561924, F7HAEM-1675); [Last Updated: November 23, 2016].	A3
243	NCT01562457	Novo Nordisk A/S; Intra-subject Variability Following Administrations of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients in a Non-bleeding State; (NCT01562457, NN1731-1668, 2005-000891-42); [Last Updated: May 12, 2016].	A2
244	NCT01562587	Novo Nordisk A/S; Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State; (NCT01562587, F7HAEM-1503); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
245	NCT01563471	Novo Nordisk A/S; Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers; (NCT01563471, F7LIVER-1465); [Last Updated: January 13, 2017].	A1
246	NCT01568580	Green Cross Corporation; Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A; (NCT01568580, GC8AIII); [Last Updated: April 2, 2012].	A1
247	NCT01571934	Emory University, National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Under-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		going Surgery; (NCT01571934, IRB00046800, 5K23HL105785, PASs); [Last Updated: April 26, 2017].	
248	NCT01579903	Pfizer; Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC); (NCT01579903, B1831077); [Last Updated: February 8, 2013].	A2
249	NCT01579955	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of Novo-Seven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice; (NCT01579955, F7-1947); [Last Updated: February 24, 2017].	A2
250	NCT01579968	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of Novo-Seven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery; (NCT01579968, F7-1948); [Last Updated: February 24, 2017].	A1
251	NCT01580293	Bayer; A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A; (NCT01580293, 13024, 2011-005210-11); [Last Updated: December 20, 2017].	A1
252	NCT01586936	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of Novo-Seven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors; (NCT01586936, F7-1949); [Last Updated: February 27, 2017].	A2
253	NCT01589848	Universidad del Azuay; Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador; (NCT01589848, 001, UAzuay); [Last Updated: July 3, 2013].	A2
254	NCT01599819	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH, Shire; BAX 855 Dose-Escalation Safety Study; (NCT01599819, 261101, 2011-002011-28); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
255	NCT01613794	Leiden University Medical Center, Netherlands Heart Foundation; Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis; (NCT01613794, 2011T012, 2012-000223-41); [Last Updated: January 16, 2017].	A1
256	NCT01619046	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01619046, GreenGeneF_P3); [Last Updated: July 3, 2014].	A1
257	NCT01620801	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pittsburgh, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia, St. James's Hospital Ireland; Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector; (NCT01620801, AAV8-hFIX19-101); [Last Updated: September 29, 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
258	NCT01623960	Turkish Society of Hematology; Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey; (NCT01623960, THD-HAEM-QoL); [Last Updated: June 20, 2012].	A2
259	NCT01625390	Bayer; A Phase 2/ 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BAY86-6150; (NCT01625390, 15534, 2011-000323-33, U1111-1133-2156); [Last Updated: July 1, 2015].	A2
260	NCT01626105	Victor J Marder M.D., Baxter Healthcare Corporation, Los Angeles Orthopaedic Hospital; Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia; (NCT01626105, PPTIH No. 1); [Last Updated: July 26, 2012].	A1
261	NCT01631942	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01631942, NN7415-3986, 2011-005757-32, U1111-1126-0327); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
262	NCT01649479	Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes; Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome; (NCT01649479, PHRC-I/2012/FC-01, 2012-A00705-38); [Last Updated: March 25, 2015].	A1
263	NCT01652027	The University of Texas Health Science Center Houston, Rho Inc., Baxter Healthcare Corporation; Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study; (NCT01652027, HSC-MS-11-0202); [Last Updated: November 1, 2017].	A2
264	NCT01653639	Bayer; Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222; (NCT01653639, 15495, 2012-001045-40); [Last Updated: January 10, 2014].	A3
265	NCT01653808	Nipro Europe N.V.; In Vivo Evaluation of the Nipro Elisio™ Dialyzer; (NCT01653808, Nipro-Elisio 210H); [Last Updated: September 14, 2012].	A1
266	NCT01662531	CSL Behring; A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B; (NCT01662531, CSL654_3002, 2011-006032-23); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
267	NCT01687608	Baxalta now part of Shire, Shire; Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B; (NCT01687608, AskBio009-101); [Last Updated: November 8, 2017].	A1
268	NCT01692925	Novo Nordisk A/S; Investigation of the Pharmacokinetics	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A; (NCT01692925, NN7008-4015, 2012-001444-21, U1111-1129-1517); [Last Updated: February 10, 2017].	
269	NCT01704521	Kenneth Sherman, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Genentech Inc., University of Cincinnati; Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia; (NCT01704521, 12053004, R34HL109334); [Last Updated: April 6, 2015].	A1
270	NCT01708564	rEVO Biologics; A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B; (NCT01708564, GTC-FVIIa-005-11, 2012-002285-13); [Last Updated: July 30, 2013].	A2
271	NCT01712438	Octapharma; Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients; (NCT01712438, GENA-05, 2012-002554-23); [Last Updated: November 30, 2017].	A1
272	NCT01731600	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01731600, NN7088-3885, U1111-1129-6009, 2012-001711-23, JapicCTI-132214); [Last Updated: October 31, 2017].	A1
273	NCT01736475	Baxalta now part of Shire, Shire; Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study); (NCT01736475, 261201, 2012-003599-38); [Last Updated: November 24, 2017].	A1
274	NCT01748201	University of Sao Paulo General Hospital; Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT01748201, 0199/11); [Last Updated: September 10, 2013].	A2
275	NCT01757405	Baxalta now part of Shire, Shire; Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen; (NCT01757405, 021101, 2011-006294-26); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
276	NCT01775618	Bayer; Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A; (NCT01775618, 15912, 2012-004434-42); [Last Updated: December 15, 2017].	A1
277	NCT01790828	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A; (NCT01790828, B1831078); [Last Updated: August 17, 2015].	A2
278	NCT01796561	University of Reading, Massey University; The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Prehypertensives; (NCT01796561, OLE chronic study); [Last Updated: October 11, 2013].	
279	NCT01800435	Oslo University Hospital; A Comparison Study of By-passing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor; (NCT01800435, EudraCTnr. 2010-022668-11, 2010-022668-11); [Last Updated: March 1, 2013].	A2
280	NCT01808911	University Hospital Rouen; Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study); (NCT01808911, 2011/090/HP); [Last Updated: November 21, 2016].	A1
281	NCT01810666	Bayer; Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A; (NCT01810666, 16287, 2014-001362-10); [Last Updated: May 19, 2015].	A1
282	NCT01811875	Bio Products Laboratory; Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic OptivateTreatment in Subjects With Severe Haemophilia A; (NCT01811875, 8VWF07); [Last Updated: January 19, 2018].	A1
283	NCT01817868	Bayer; Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients; (NCT01817868, 16368, KG1210TR); [Last Updated: December 13, 2017].	A1
284	NCT01830712	Novo Nordisk A/S; A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors; (NCT01830712, F7HAEM-3864, U1111-1114-9206); [Last Updated: April 15, 2014].	A2
285	NCT01856751	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepicę i Skazy Krwotoczne Thrombus; Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa; (NCT01856751, TGA-TEM); [Last Updated: December 18, 2015].	A3
286	NCT01863758	Octapharma; Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01863758, GENA-21); [Last Updated: January 22, 2015].	A1
287	NCT01905748	HaEmek Medical Center Israel; Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine; (NCT01905748, 0040-09-EMC); [Last Updated: August 9, 2017].	A1
288	NCT01913405	Shire; Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures; (NCT01913405, 261204); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
289	NCT01921855	Bayer; Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors; (NCT01921855, 13787, 2008-000117-29); [Last Updated: August 21, 2014].	
290	NCT01945593	Baxalta now part of Shire, Shire; Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A; (NCT01945593, 261302, 2013-002236-24); [Last Updated: November 8, 2017].	A1
291	NCT01949792	Novo Nordisk A/S; A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors; (NCT01949792, NN7777-4086, 2013-000040-26, U1111-1138-2521); [Last Updated: November 14, 2014].	A1
292	NCT01959555	Novo Nordisk A/S; Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain; (NCT01959555, HAEM-4076, U1111-1136-7052, NOV-HEM-2013-01); [Last Updated: November 30, 2015].	A2
293	NCT01959919	Pfizer; Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO; (NCT01959919, B1831081); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
294	NCT01968655	Baxalta now part of Shire, Shire; Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01968655, OBI-1-301a); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
295	NCT01988532	Novo Nordisk A/S; Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia; (NCT01988532, HAEM-4073, U1111-1138-3464); [Last Updated: January 18, 2017].	A2
296	NCT01992549	Octapharma; Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII; (NCT01992549, GENA-15); [Last Updated: November 30, 2017].	A3
297	NCT02018393	Hospital Universitario La Paz; Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors; (NCT02018393, PI-1405); [Last Updated: December 23, 2013].	A3
298	NCT02020369	rEVO Biologics, Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT02020369, RB-FVIIa-006-13); [Last Updated: June 14, 2017].	A2
299	NCT02027779	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group; Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3); [Last Updated: January 6, 2014].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
300	NCT02035384	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A; (NCT02035384, NN7008-3553, U1111-1126-0353, ENCEPP/SDPP/5501); [Last Updated: November 27, 2017].	A1
301	NCT02035605	Alnylam Pharmaceuticals; A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients; (NCT02035605, ALN-AT3SC-001); [Last Updated: September 6, 2017].	A2
302	NCT02048111	Cangene Corporation; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B; (NCT02048111, IB1001-04); [Last Updated: August 23, 2016].	A1
303	NCT02049099	Swedish Orphan Biovitrum; A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care; (NCT02049099, Sobi.HAEM89-001); [Last Updated: March 14, 2016].	A1
304	NCT02053792	CSL Behring; A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B; (NCT02053792, CSL654_3003, 2012-005489-37); [Last Updated: January 15, 2018].	A1
305	NCT02061033	Karolinska University Hospital, The Swedish Society of Medicine, Karolinska Institutet; Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease; (NCT02061033, GHMJA2014); [Last Updated: August 31, 2016].	A3
306	NCT02061072	McMaster University, Canadian Hemophilia Society; Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1; (NCT02061072, 13-351-D); [Last Updated: March 21, 2016].	A1
307	NCT02069457	Jia Ji-Dong, Beijing Friendship Hospital; Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis; (NCT02069457, BJFH20140220); [Last Updated: July 28, 2015].	A1
308	NCT02078427	Baxalta now part of Shire, Shire; ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD); (NCT02078427, 061001); [Last Updated: December 21, 2017].	A2
309	NCT02083965	Bioverativ Therapeutics Inc.; Pharmacokinetics of rFVIIIFc at Two Vial Strengths; (NCT02083965, 997HA307, 2013-003013-18); [Last Updated: June 20, 2017].	A1
310	NCT02084810	Novo Nordisk A/S; Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects; (NCT02084810, NN7777-4087, 2013-003163-63, U1111-1145-6620); [Last Updated: March 26, 2014].	A1
311	NCT02093065	Boston Children's Hospital, Baxter Healthcare Corporation; Platelet Function in Patients With Hemophilia A;	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A); [Last Updated: August 25, 2017].	
312	NCT02093741	Baxalta now part of Shire, Shire; ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS); (NCT02093741, 061101); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
313	NCT02093897	CSL Behring; Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A; (NCT02093897, CSL627_3002, 2012-001336-65); [Last Updated: January 27, 2017].	A1
314	NCT02108132	Cairo University, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences; Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia; (NCT02108132, SC-HEM); [Last Updated: April 9, 2014].	A2
315	NCT02116855	Beijing Children's Hospital; Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children; (NCT02116855, BCH-20140415); [Last Updated: April 17, 2014].	A2
316	NCT02137850	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A; (NCT02137850, NN7088-3908, 2013-004025-88, U1111-1148-1897, REec-2014-0898, JapicCTI-142577); [Last Updated: September 29, 2016].	A1
317	NCT02141074	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B; (NCT02141074, NN7999-3895, 2012-004867-38, U1111-1135-9557, JapicCTI-142611, NL53683.091.15); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
318	NCT02165462	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Bilateral Deficit Phenomenon in Patients With Haemophilic Arthropathy; (NCT02165462, PROPRIO-HE); [Last Updated: July 28, 2016].	A3
319	NCT02165592	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia; (NCT02165592, UCAM-2); [Last Updated: October 8, 2015].	A3
320	NCT02170402	Baxalta now part of Shire, Shire; China ADVATE PTP Study; (NCT02170402, 061301); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
321	NCT02172950	CSL Behring; An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02172950, CSL627_3001, 2013-003262-13); [Last Updated: January 15, 2018].	A1
322	NCT02189733	Ablynx; Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab; (NCT02189733, ALX0681-C102, 2014-001294-13); [Last Updated: November 14, 2014].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
323	NCT02190149	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Prophylaxis, ACtivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS; (NCT02190149, 061302); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
324	NCT02191436	ANA TORRES-ORTUÑO, Pfizer, Universidad de Murcia; Adherence to Treatment in Hemophilia; (NCT02191436, ADHERENCE, ADHE); [Last Updated: October 20, 2015].	A6
325	NCT02196207	Margaret Ragni, University of Pittsburgh; Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial; (NCT02196207, PRO14020038); [Last Updated: January 17, 2018].	A1
326	NCT02197611	Universidad de Murcia; Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia; (NCT02197611, Haemo Adhaesione, Haemo-Adhaesione); [Last Updated: October 20, 2015].	A3
327	NCT02198014	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee; (NCT02198014, ARTHROPATHY, ARTHROPAT); [Last Updated: July 23, 2014].	A2
328	NCT02198040	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow; (NCT02198040, ELBOW); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
329	NCT02198430	Universidad de Murcia; Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia; (NCT02198430, Hemo-HOLISTIC, HOLISTIC); [Last Updated: October 20, 2016].	A2
330	NCT02199639	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili; (NCT02199639, ibHEro); [Last Updated: April 30, 2015].	A2
331	NCT02199717	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society; An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia; (NCT02199717, 1000039947); [Last Updated: December 14, 2016].	A2
332	NCT02207218	Novo Nordisk A/S; To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan; (NCT02207218, NN7008-4105, U1111-1144-8212); [Last Updated: June 8, 2017].	A2
333	NCT02207894	Haemophilia Centre Rhine Main, University of Bonn, Malmö University, University Hospital Paris, Hospital Louis Pradel Haematology Department Lyon, Department of Hematology CHU Montpellier, Octapharma Molecular Biochemistry Berlin; A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI; (NCT02207894,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		HZRM_ObsITI_2005); [Last Updated: May 31, 2017].	
334	NCT02210091	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 Pediatric Study; (NCT02210091, 261202, 2014-000742-30); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
335	NCT02213250	Pfizer; An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT02213250, B1821048, 2015-003027-61); [Last Updated: July 25, 2016].	A1
336	NCT02225483	CancerCare Manitoba, The Hospital for Sick Children, Novo Nordisk A/S; Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function; (NCT02225483, H2013:304); [Last Updated: February 3, 2017].	A3
337	NCT02229331	Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait; (NCT02229331, 3DMKFM_haemo1); [Last Updated: September 1, 2014].	A3
338	NCT02231944	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients; (NCT02231944, R9VFSE); [Last Updated: September 4, 2014].	A1
339	NCT02234310	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B; (NCT02234310, 998HB303, 2013-003629-27); [Last Updated: January 10, 2018].	A1
340	NCT02234323	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIIIFc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A; (NCT02234323, 997HA306, 2013-005512-10); [Last Updated: October 16, 2017].	A1
341	NCT02241694	Novo Nordisk A/S; To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives; (NCT02241694, F7HAEM-4146, U1111-1147-4202); [Last Updated: July 10, 2015].	A2
342	NCT02246868	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients; (NCT02246868, 8VWFSE); [Last Updated: September 23, 2014].	A1
343	NCT02246881	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Haemophilia A; (NCT02246881,	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		8VWFPK); [Last Updated: September 23, 2014].	
344	NCT02246894	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A; (NCT02246894, 8VWF05); [Last Updated: September 23, 2014].	A1
345	NCT02250482	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery; (NCT02250482, 8VWF02); [Last Updated: September 26, 2014].	A2
346	NCT02250508	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate P® in Patients With Von Willebrand Disease; (NCT02250508, 8VWF04); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
347	NCT02250560	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery; (NCT02250560, R9VFCIMS); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
348	NCT02250573	Bio Products Laboratory; An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery; (NCT02250573, R9VFSUR); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
349	NCT02253693	University of Valencia, Baxter Healthcare Corporation; Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry; (NCT02253693, H14-23641); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
350	NCT02256917	Octapharma; Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02256917, GENA-21B); [Last Updated: August 14, 2017].	A1
351	NCT02263066	Bayer; Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFⅧ Contained Regular Prophylaxis; (NCT02263066, 17653); [Last Updated: July 17, 2015].	A1
352	NCT02263456	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B; (NCT02263456, RP9VFPK); [Last Updated: October 13, 2014].	A1
353	NCT02263469	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years; (NCT02263469, R9VF03); [Last Updated: October 13, 2014].	A1
354	NCT02279199	Oregon Health and Science University; Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM); (NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia); [Last Updated: April 5, 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
355	NCT02280265	Nanjing Medical University; Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A; (NCT02280265, Prophylaxis201407008-1); [Last Updated: October 31, 2014].	A2
356	NCT02282410	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02282410, 2014-053-01); [Last Updated: November 4, 2014].	A2
357	NCT02283268	Baxalta now part of Shire, Shire; Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery; (NCT02283268, 071101, 2014-003575-38); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
358	NCT02284789	Bayer; Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation; (NCT02284789, 17819); [Last Updated: December 3, 2015].	A3
359	NCT02300519	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer, Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne; Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case; (NCT02300519, 1408185, 2014-A01734-43); [Last Updated: August 13, 2015].	A3
360	NCT02306694	Oregon Health and Science University, Baxter Healthcare Corporation; Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A; (NCT02306694, e11104); [Last Updated: September 28, 2016].	A3
361	NCT02314325	St. James's Hospital Ireland, Baxter BioScience; Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens; (NCT02314325, 2013-003240-23); [Last Updated: December 11, 2014].	A2
362	NCT02319070	Bayer; 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece; (NCT02319070, 17493, KG1411GR); [Last Updated: January 24, 2018].	A1
363	NCT02324517	Sheba Medical Center; Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders; (NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL); [Last Updated: December 24, 2014].	A2
364	NCT02336178	Pfizer; Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China; (NCT02336178, B1821052, 2016-000765-22); [Last Updated: May 4, 2017].	A1
365	NCT02343406	AbbVie, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas; (NCT02343406, M14-483, 2014-004438-24,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		EORTC 1410-BTG); [Last Updated: November 29, 2017].	
366	NCT02362581	Chulalongkorn University; Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02362581, 3125055); [Last Updated: February 13, 2015].	A1
367	NCT02389205	Tri-Service General Hospital; The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia; (NCT02389205, TSGH-105-165); [Last Updated: March 19, 2015].	A2
368	NCT02392156	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes; (NCT02392156, 997HA401); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
369	NCT02396342	UniQure Biopharma B.V., Chiesi Farmaceutici S.p.A.; Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B; (NCT02396342, CT-AMT-060-01); [Last Updated: February 3, 2017].	A1
370	NCT02396862	Bayer; Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment; (NCT02396862, 17285, KG1301); [Last Updated: December 25, 2017].	A2
371	NCT02402829	Children's Mercy Hospital Kansas City; A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture; (NCT02402829, 14040182); [Last Updated: March 30, 2015].	A2
372	NCT02418793	Opko Biologics; A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B; (NCT02418793, CP-5-001); [Last Updated: September 14, 2016].	A2
373	NCT02433782	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT02433782, He-Fascial); [Last Updated: October 14, 2015].	A2
374	NCT02448680	LFB USA Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa; (NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14); [Last Updated: January 25, 2017].	A2
375	NCT02453542	Karolinska Institutet; Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors; (NCT02453542, 202100-2973); [Last Updated: March 22, 2017].	A3
376	NCT02460458	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Sintesi Research Srl; Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study; (NCT02460458, ABB-11-01); [Last Updated: May 19, 2016].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
377	NCT02461992	Pfizer; Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT02461992, B1831082, 2015-003685-88); [Last Updated: September 7, 2016].	A2
378	NCT02472665	Instituto Grifols S.A., Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Fanhdi®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease; (NCT02472665, IG1005); [Last Updated: August 2, 2017].	A1
379	NCT02476942	Hoffmann-La Roche; A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment; (NCT02476942, BH29768); [Last Updated: May 30, 2017].	A6
380	NCT02479087	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Sintesi Research Srl; Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients; (NCT02479087, FCG-CNS-001); [Last Updated: June 23, 2015].	A2
381	NCT02483208	Bayer; Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate; (NCT02483208, 17608, 2014-005173-36); [Last Updated: February 17, 2016].	A2
382	NCT02484092	Spark Therapeutics, Pfizer; A Gene Therapy Study for Hemophilia B; (NCT02484092, SPK-9001-101); [Last Updated: December 5, 2017].	A1
383	NCT02484638	CSL Behring; Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors; (NCT02484638, CSL689_2001, 2012-001309-26); [Last Updated: January 15, 2018].	A2
384	NCT02490787	Novo Nordisk A/S; Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects; (NCT02490787, NN7415-4159, 2014-003793-16, U1111-1161-1501, NL53826.018.15); [Last Updated: July 21, 2017].	A2
385	NCT02492984	Pfizer; PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A; (NCT02492984, B1831083, 2015-005040-33); [Last Updated: April 4, 2017].	A1
386	NCT02502149	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Pharmacokinetics and Safety of rFVIIIFc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale; (NCT02502149, 997HA309, 2014-003895-21); [Last Updated: January 3, 2018].	A3
387	NCT02506023	Emory University; Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers;	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT02506023, IRB00080329); [Last Updated: August 21, 2017].	
388	NCT02512211	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Validation of Questionnaires HAL and HEP; (NCT02512211, VALIDATION); [Last Updated: July 1, 2016].	A3
389	NCT02512250	Swiss Hemophilia Network; Swiss Hemophilia Registry; (NCT02512250, 2014-0667); [Last Updated: April 27, 2017].	A3
390	NCT02528968	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust; National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02528968, 2015-MED-13); [Last Updated: February 27, 2017].	A1
391	NCT02540187	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer; Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients; (NCT02540187, 1108164); [Last Updated: March 10, 2016].	A2
392	NCT02541942	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial; (NCT02541942, NN1731-4214, 2015-001919-13, U1111-1169-6103); [Last Updated: February 14, 2017].	A2
393	NCT02546622	American Thrombosis and Hemostasis Network, Shire, CSL Behring, Bioverativ Therapeutics Inc., Bayer; ATHN 2: Factor Switching Study; (NCT02546622, ATHN 2); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
394	NCT02548143	LFB USA Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures; (NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
395	NCT02552576	CSL Behring; Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT02552576, CSLCT-BIO-12-83, 2013-003305-25); [Last Updated: December 14, 2017].	A1
396	NCT02554526	Nara Medical University, Shire; Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVllI Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT02554526, J150100036); [Last Updated: September 18, 2015].	A3
397	NCT02554773	Alnylam Pharmaceuticals; An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B; (NCT02554773, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: October 3, 2017].	A2
398	NCT02567903	Groene Hart Ziekenhuis, Leiden University Medical Center; Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		of Tourniquet Use on the Coagulation System; (NCT02567903, NL49117.058.14); [Last Updated: October 5, 2015].	
399	NCT02568202	Novo Nordisk A/S; Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S); (NCT02568202, HAEM-4268, U1111-1171-8168); [Last Updated: January 12, 2016].	A1
400	NCT02571569	Bayer; A Single Escalating Dose and Multiple Dose Study of BAY 1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors; (NCT02571569, 16144, 2014-003283-20); [Last Updated: January 11, 2018].	A2
401	NCT02576795	BioMarin Pharmaceutical; Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients; (NCT02576795, BMN270-201, 2014-003880-38); [Last Updated: June 14, 2017].	A2
402	NCT02577614	Oregon Health and Science University; FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery; (NCT02577614, 11975); [Last Updated: November 6, 2017].	A2
403	NCT02579941	Brugmann University Hospital; Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term; (NCT02579941, CHUB-Fibrinolyse); [Last Updated: January 19, 2018].	A1
404	NCT02581735	Real Fundación Victoria Eugenia, Universidad de Murcia, Medtep Inc.; Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia; (NCT02581735, uPatient); [Last Updated: June 30, 2016].	A2
405	NCT02581969	Bayer; Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A."; (NCT02581969, 18251); [Last Updated: January 17, 2018].	A2
406	NCT02582060	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography; (NCT02582060, 14-00030); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
407	NCT02582450	Real Fundación Victoria Eugenia, Medtep Inc.; Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia; (NCT02582450, Veritas-Validation); [Last Updated: October 21, 2015].	A3
408	NCT02585635	Neuroscience Research Australia, Sydney Children's Hospitals Network, The George Institute, Royal Children's Hospital; Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia; (NCT02585635, H15-263263); [Last Updated: May 9,	A6

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		2017].	
409	NCT02585960	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 PK-Guided Dosing; (NCT02585960, 261303); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
410	NCT02586012	University of Pittsburgh; Weight-based Dosing in Hemophilia A; (NCT02586012, PRO15010061); [Last Updated: June 1, 2017].	A3
411	NCT02601053	Leiden University Medical Center; The Fear F8ctor Study - Does Fear Induce a Blood Curdling State?; (NCT02601053, P15.146, NL53805.058.15); [Last Updated: November 10, 2015].	A1
412	NCT02601170	Tri-Service General Hospital; Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy; (NCT02601170, 2-102-05-019); [Last Updated: May 3, 2016].	A2
413	NCT02610127	Baxalta now part of Shire, Shire; Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT02610127, 241302); [Last Updated: November 7, 2017].	A2
414	NCT02615691	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP); (NCT02615691, 261203); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
415	NCT02618915	Dimension Therapeutics; Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02618915, 101HEMB01); [Last Updated: November 1, 2017].	A1
416	NCT02622646	Hospital Universitario La Fe; Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients; (NCT02622646, HUF-OCT-2015-01); [Last Updated: August 17, 2016].	A1
417	NCT02634424	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Baxter Healthcare Corporation; PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A; (NCT02634424, P140701); [Last Updated: September 2, 2016].	A1
418	NCT02634723	Baxalta now part of Shire, Shire; Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02634723, 061501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
419	NCT02634918	Northwell Health, National Cancer Institute (NCI), University of California San Diego; Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers; (NCT02634918, #15-145); [Last Updated: July 13, 2017].	A2
420	NCT02674997	Baxalta now part of Shire, Shire; GAS-Hem Feasibility Study; (NCT02674997, 001501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
421	NCT02677818	Zhujiang Hospital, Guangdong Province Department of Science and Technology; The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet; (NCT02677818, 2014-YXB-001); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
422	NCT02695160	Sangamo Therapeutics; Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT02695160, SB-FIX-1501); [Last Updated: December 11, 2017].	A1
423	NCT02697370	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, University of Wales Cardiff United Kingdom (UK), Uppsala University; Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A; (NCT02697370, 12/SC/0363); [Last Updated: March 3, 2016].	A2
424	NCT02716194	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 826 Dose-Escalation Safety Study; (NCT02716194, 291501, 2015-004079-60); [Last Updated: October 23, 2017].	A3
425	NCT02718677	Pfizer; Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment; (NCT02718677, B1831088); [Last Updated: January 22, 2018].	A1
426	NCT02726139	Boston VA Research Institute Inc., Shire, Emory University, University of Michigan; Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation; (NCT02726139, BVA-RI_GG_2016_1); [Last Updated: April 1, 2016].	A3
427	NCT02727647	Chulalongkorn University; Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients; (NCT02727647, 3125056); [Last Updated: April 4, 2016].	A1
428	NCT02740413	Pfizer; Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study; (NCT02740413, B1821054); [Last Updated: December 25, 2017].	A2
429	NCT02750085	Victor Blanchette, St. Paul's Hospital, Montreal Children's Hospital of the MUHC, Queen's University, University Hospital Motol, University Hospital Brno, Royal Children's Hospital, Sydney Children's Hospitals Network, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia, The Hospital for Sick Children; Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia; (NCT02750085, myPKFiT™ Study); [Last Updated: October 30, 2017].	A3
430	NCT02764489	Baxalta now part of Shire, Shire; FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study; (NCT02764489, 091501, 2015-005781-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
431	NCT02776826	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry Pilot Study; (NCT02776826, WBDR Pilot Phase); [Last Updated: October 31, 2017].	A3
432	NCT02781233	University of Valencia, Shire; A Progressive Resistance Training Program in Patients With Haemophilia; (NCT02781233, H15-29504); [Last Updated: October 26, 2016].	A2
433	NCT02781766	Hospices Civils de Lyon; TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia; (NCT02781766, 2012-765); [Last Updated: February 20, 2017].	A1
434	NCT02792205	Nantes University Hospital; Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding; (NCT02792205, RC16_0028); [Last Updated: November 25, 2016].	A1
435	NCT02795767	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors; (NCT02795767, BH29992, 2016-000073-21); [Last Updated: January 18, 2018].	A6
436	NCT02796222	University of British Columbia, Biogen; Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia; (NCT02796222, CAN-FAB-15-10911); [Last Updated: October 26, 2017].	A2
437	NCT02803502	Brugmann University Hospital; Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ?; (NCT02803502, CHUB-PK TGT); [Last Updated: November 30, 2017].	A3
438	NCT02807753	University of Miami, Shire; The Hemophilia Ultrasound Project; (NCT02807753, 20151156); [Last Updated: July 13, 2017].	A3
439	NCT02815176	Samsung Medical Center; Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers; (NCT02815176, 2016-02-109); [Last Updated: June 29, 2016].	A1
440	NCT02825667	Real Fundación Victoria Eugenia; Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Hemophilic Arthropathy of Ankle; (NCT02825667, AnHe-Fascial); [Last Updated: September 28, 2017].	A2
441	NCT02825706	Real Fundación Victoria Eugenia; Educational Physiotherapy in Haemophilia; (NCT02825706, Educational-Phys); [Last Updated: July 7, 2016].	A2
442	NCT02830477	Bayer; Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT02830477, 18559, KV1601); [Last Updated: January 1, 2018].	
443	NCT02834312	Donesta Bioscience, SynteractHCR; E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MEnopausal-associated Hot Flushes); (NCT02834312, MIT-Do0001-C201, 2015-004018-44); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
444	NCT02847637	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors; (NCT02847637, BH30071, 2016-000072-17); [Last Updated: January 18, 2018].	A1
445	NCT02851082	University Hospital Toulouse; Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study; (NCT02851082, 15 7674 03); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
446	NCT02866526	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia; (NCT02866526, 2016-30); [Last Updated: January 26, 2018].	A3
447	NCT02870114	University of Minho, Hospital Sao Joao, Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopathies; National Survey of People With Haemophilia in Portugal; (NCT02870114, 520101.ID1825); [Last Updated: May 24, 2017].	A2
448	NCT02870452	University of Minho, Hospital Sao Joao; Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia; (NCT02870452, RCT520101.ID1825); [Last Updated: October 25, 2017].	A2
449	NCT02888223	Sinocelltech Ltd.; Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02888223, SCT800HA1); [Last Updated: September 2, 2016].	A3
450	NCT02895945	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 802 in CHA With Inhibitors; (NCT02895945, 241502); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
451	NCT02908243	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis, Changhua Christian Hospital, Taipei Medical University Hospital, Taipei Veterans General Hospital Taiwan, Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, Taichung Veterans General Hospital, China Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital; Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan; (NCT02908243, 141115); [Last Updated: September 20, 2016].	A1
452	NCT02911233	University Hospital Caen; Evaluation of Clot Stability	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity; (NCT02911233, 13-136); [Last Updated: September 22, 2016].	
453	NCT02912143	Ludwig-Maximilians - University of Munich, Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society; German Pediatric Hemophilia Research Database; (NCT02912143, GEPHARD, DRKS00011101); [Last Updated: January 27, 2017].	A2
454	NCT02919800	Opko Biologics; A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male; (NCT02919800, CP-5-002); [Last Updated: November 13, 2017].	A1
455	NCT02920398	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02920398, NN7088-4033, 2015-005327-63, U1111-1176-9253); [Last Updated: December 15, 2017].	A2
456	NCT02921945	Sinocelltech Ltd.; Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A; (NCT02921945, SCT800HA3); [Last Updated: October 3, 2016].	A2
457	NCT02922231	Baxalta now part of Shire, Shire; Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea; (NCT02922231, 251501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
458	NCT02923765	Chang Gung Memorial Hospital; Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients; (NCT02923765, 201601026B0); [Last Updated: October 31, 2016].	A1
459	NCT02930317	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co. Ltd; Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII （rFVIII）Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02930317, CTTQ-NXBYZ); [Last Updated: October 12, 2016].	A1
460	NCT02932618	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 111 rVWF in Pediatrics; (NCT02932618, 071102, 2016-001477-33); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
461	NCT02938156	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; UK - EHL Outcomes Registry; (NCT02938156, RFH/9782); [Last Updated: January 8, 2018].	A2
462	NCT02938585	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A; (NCT02938585, NN7008-4028, U1111-1150-0765,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		CTR20160811); [Last Updated: December 4, 2017].	
463	NCT02941354	Novo Nordisk A/S; Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A; (NCT02941354, NN7008-4239, 2015-004379-56, U1111-1175-1191); [Last Updated: January 19, 2018].	A3
464	NCT02941783	Bayer; Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients; (NCT02941783, 18706, 2015/01011); [Last Updated: January 5, 2018].	A2
465	NCT02954575	Octapharma; Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02954575, WIL-27); [Last Updated: October 13, 2017].	A1
466	NCT02955004	Uppsala University Hospital, Swedish Heart Lung Foundation, Cardiome Pharma; Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling; (NCT02955004, UppsalaUH); [Last Updated: May 9, 2017].	A1
467	NCT02957630	Estetra; "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study"; (NCT02957630, MIT-Es0001-C201, 2016-001316-37); [Last Updated: March 22, 2017].	A1
468	NCT02962765	Octapharma; Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ; (NCT02962765, GENA-99); [Last Updated: July 24, 2017].	A1
469	NCT02971930	Bayer; Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A; (NCT02971930, 19144); [Last Updated: December 14, 2017].	A3
470	NCT02971969	Dimension Therapeutics; Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02971969, 101HEMB02); [Last Updated: January 18, 2017].	A1
471	NCT02973087	Baxalta now part of Shire, Shire; rVWF IN PROPHYLAXIS; (NCT02973087, 071301, 2016-001478-14); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
472	NCT02974855	Pfizer; PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia; (NCT02974855, B7841002, 2016-001885-27); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
473	NCT02976753	Swedish Orphan Biovitrum; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products; (NCT02976753, Sobi.Elocta-002); [Last Updated: September 19, 2017].	A1
474	NCT02979119	PedNet Haemophilia Research Foundation, Lund University Hospital; The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry);	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT02979119, Version 5.1 June 2014); [Last Updated: November 6, 2017].	
475	NCT02993159	Northwestern University, National Cancer Institute (NCI), BHR Pharma LLC; Testing an Active Form of Tamoxifen (4-hydroxytamoxifen) Delivered Through the Breast Skin to Control Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) of the Breast; (NCT02993159, NCI 2015-06-04, P30CA060553, NCI-2016-01911, N01-CN-2012-00035, NWU2015-06-04, N01CN00035); [Last Updated: January 24, 2018].	A2
476	NCT02994407	Novo Nordisk A/S; Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A; (NCT02994407, NN7170-4213, U1111-1183-5111, 2016-002396-99, JapicCTI-173683); [Last Updated: January 3, 2018].	A3
477	NCT02996942	Lund University; Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A; (NCT02996942, 2012/118); [Last Updated: December 19, 2016].	A2
478	NCT02999308	Beijing Children's Hospital; A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children; (NCT02999308, CHIPS); [Last Updated: December 21, 2016].	A3
479	NCT03001830	University College London, Medical Research Council; Gene Therapy for Haemophilia A; (NCT03001830, UCL 13/0076, 2016-000925-38, MR/L013185/1); [Last Updated: June 16, 2017].	A2
480	NCT03002480	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography; (NCT03002480, 16-00501); [Last Updated: December 23, 2016].	A3
481	NCT03003533	Spark Therapeutics; A Gene Transfer Study for Hemophilia A; (NCT03003533, SPK-8011-101); [Last Updated: January 26, 2018].	A2
482	NCT03005444	Fourth Military Medical University; Anticoagulation for Advanced Cirrhotic Patients After TIPS; (NCT03005444, APPROACH); [Last Updated: August 1, 2017].	A1
483	NCT03006965	Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, Shire, Unidad de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica. Hospital La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz; Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®; (NCT03006965, PK HemoA-SP, STH-OCT-2016-01); [Last Updated: January 4, 2017].	A2
484	NCT03009591	Real Fundación Victoria Eugenia; Fascial Therapy in Elbow Hemophilic Arthropathy; (NCT03009591, HeL-Fascial); [Last Updated: September 28, 2017].	A2
485	NCT03013114	Shandong University; A Single-center Clinical Trial of	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Bortezomib in Management of Immune Thrombocytopenia (ITP); (NCT03013114, ITP-Bortezomib); [Last Updated: January 6, 2017].	
486	NCT03020160	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A; (NCT03020160, BO39182, 2016-001094-33); [Last Updated: December 22, 2017].	A1
487	NCT03034044	Pfizer; Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe; (NCT03034044, B1831086); [Last Updated: October 10, 2017].	A1
488	NCT03054389	Baxalta now part of Shire, Shire; Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews; (NCT03054389, 001601); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
489	NCT03054662	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, World Federation of Hemophilia; Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast; (NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp); [Last Updated: February 20, 2017].	A2
490	NCT03055611	Swedish Orphan Biovitrum; A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B; (NCT03055611, Sobi.HAEM89-002); [Last Updated: September 19, 2017].	A2
491	NCT03061201	Sangamo Therapeutics; Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT03061201, SB-525-1603); [Last Updated: January 23, 2018].	A2
492	NCT03075670	Novo Nordisk A/S; A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B; (NCT03075670, NN7999-4260, 2016-001149-25, U1111-1180-7154); [Last Updated: January 12, 2018].	A1
493	NCT03091751	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Alpha-Nine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B; (NCT03091751, IG-404-1); [Last Updated: July 25, 2017].	A1
494	NCT03093480	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; A Study to Evaluate Efficacy of rFVIIIFc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study); (NCT03093480, 997HA402, 2017-000373-36); [Last Updated: January 10, 2018].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
495	NCT03095287	Grifols Therapeutics Inc.; Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy; (NCT03095287, GBI1406); [Last Updated: December 29, 2017].	A2
496	NCT03103542	Swedish Orphan Biovitrum, Bioverativ Therapeutics Inc.; Study of rFVIIIFc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies; (NCT03103542, Sobi.Elocta-003, 2017-000065-73); [Last Updated: January 18, 2018].	A2
497	NCT03136003	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society, St. Michael's Hospital Toronto, Nationwide Children's Hospital; DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A; (NCT03136003, 1000054948); [Last Updated: December 4, 2017].	A2
498	NCT03154437	Genentech Inc.; An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
499	NCT03157154	Nantes University Hospital; Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies; (NCT03157154, RC17_0150); [Last Updated: August 11, 2017].	A2
500	NCT03159663	Assiut University; Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients; (NCT03159663, Assiut1987); [Last Updated: May 23, 2017].	A2
501	NCT03168685	Healthcare Innovation Technology Lab, Bayer; Hemophilia Mobile App Usability Pilot; (NCT03168685, Pro00021564); [Last Updated: June 26, 2017].	A2
502	NCT03169972	Baxalta now part of Shire, Baxalta Japan Limited, Shire; ADYNOVATE Drug Use-Results Survey; (NCT03169972, 261601); [Last Updated: November 14, 2017].	A2
503	NCT03172208	Ablynx; Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects; (NCT03172208, ALX0681-C103); [Last Updated: November 14, 2017].	A1
504	NCT03179748	Novo Nordisk A/S; Study Investigating Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients; (NCT03179748, NN7008-4253, U1111-1171-9845); [Last Updated: October 4, 2017].	A2
505	NCT03185897	Baxalta now part of Shire, Shire; Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia; (NCT03185897, 201601); [Last Updated: October 20, 2017].	A2
506	NCT03186677	ISU Abxis Co. Ltd., Catalyst Biosciences; Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients; (NCT03186677, ISU304-001/CB2679d); [Last Updated: July 28, 2017].	A1
507	NCT03188913	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute;	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Factor XIII in Major Burns Coagulation; (NCT03188913, PR(ATR)341/2016); [Last Updated: June 16, 2017].	
508	NCT03191799	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT03191799, MO39129, 2016-004366-25); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
509	NCT03196284	Novo Nordisk A/S; A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT03196284, NN7415-4310, U1111-1179-2925, 2016-000510-30, JapicCTI-173681); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
510	NCT03196297	Novo Nordisk A/S; A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors; (NCT03196297, NN7415-4255, U1111-1179-3872, 2016-000614-29, JapicCTI-173682); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
511	NCT03199794	Baxalta now part of Shire, Shire; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice; (NCT03199794, 241501); [Last Updated: December 22, 2017].	A2
512	NCT03204539	University of California Davis; INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF; (NCT03204539, 988465); [Last Updated: July 27, 2017].	A2
513	NCT03205163	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A); (NCT03205163, 242HA101); [Last Updated: December 19, 2017].	A2
514	NCT03217032	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute; Gene Modified autoHST for Type A or B Hemophilia; (NCT03217032, GIMI-IRB-17007); [Last Updated: November 17, 2017].	A2
515	NCT03237273	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Pfizer; HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound; (NCT03237273, 63143); [Last Updated: August 2, 2017].	A3
516	NCT03248141	Pfizer; Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns; (NCT03248141, B1821056, HEMOBAFS); [Last Updated: January 10, 2018].	A3
517	NCT03264014	University of Pretoria, Novo Nordisk A/S, Medical Research Council South Africa; Combining Registry Data in Haemophilia: TARGET H; (NCT03264014, UP TARGET H); [Last Updated: August 28, 2017].	A2
518	NCT03272568	Emory University, Bioverativ Therapeutics Inc.; Extend-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		ed Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers; (NCT03272568, IRB00095067); [Last Updated: December 5, 2017].	
519	NCT03272737	Hospital Israelita Albert Einstein, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; Low Intensity Training Combined With KAATSU on Muscle Vasodilatation and Arterial Stiffness in the Elderly Population; (NCT03272737, 2016/07993-3); [Last Updated: September 25, 2017].	A1
520	NCT03276130	Swedish Orphan Biovitrum; Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B; (NCT03276130, Sobi.HAEM89-003); [Last Updated: December 8, 2017].	A2
521	NCT03286153	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), Seattle Children's Hospital, Oregon Health and Science University, Providence Health & Services; Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing; (NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing); [Last Updated: September 18, 2017].	A1
522	NCT03287999	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B; (NCT03287999, 11296); [Last Updated: September 19, 2017].	A3
523	NCT03299699	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia; (NCT03299699, 2017-06); [Last Updated: October 4, 2017].	A2
524	NCT03301376	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort; (NCT03301376, 2016-51); [Last Updated: October 6, 2017].	A3
525	NCT03307980	Spark Therapeutics, Pfizer; Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B; (NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101); [Last Updated: October 12, 2017].	A1
526	NCT03313531	Lund University, Shire; Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay; (NCT03313531, TGA1); [Last Updated: January 22, 2018].	A3
527	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
528	NCT03322696	Raimondo De Cristofaro, Prof. Maurizio Pompili MD,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Dr. Stefano Lancellotti PhD, Dr. Monica Sacco PhD, Dr. Federico Berruti PhD, Francesca Romana Ponziani, Dr. Maria Basso MD, Catholic University of the Sacred Heart; Adamts-13 Level as Predictive Biomarker for Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis (Adapthro); (NCT03322696, 0014168/17); [Last Updated: October 26, 2017].	
529	NCT03327779	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry; (NCT03327779, WBDR); [Last Updated: October 31, 2017].	A3
530	NCT03342170	University Hospital Caen, Thong DAO, Annie BOREL-DERLON, Nathalie GANNE-CARRIE, Pierre NAHON, Sylvie CHEVRET; Influence of ABO Blood Group on the Risk of Complications in Alcoholic or Viral C Cirrhosis?; (NCT03342170, ABOCIRRALVIR); [Last Updated: November 20, 2017].	A1
531	NCT03344003	Octapharma; Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate; (NCT03344003, WIL-26); [Last Updated: December 4, 2017].	A2
532	NCT03358836	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), CSL Behring; Joint Health Study; (NCT03358836, Joint Health Study); [Last Updated: December 7, 2017].	A3
533	NCT03360149	University Hospital Brest; Health Practice of Hemophilia Patiente Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children; (NCT03360149, ECHANGE); [Last Updated: December 4, 2017].	A1
534	NCT03361137	Genentech Inc.; Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: January 10, 2018].	A2
535	NCT03363321	Pfizer; PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia; (NCT03363321, B7841003, 2017-001255-31); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
536	NCT03364998	Bayer; BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product; (NCT03364998, 19096, 2017-003201-18); [Last Updated: December 7, 2017].	A2
537	NCT03369444	University College London; A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT); (NCT03369444, UCL/15/0552); [Last Updated: December 12, 2017].	A1
538	NCT03370172	Baxalta now part of Shire, Shire; Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects; (NCT03370172, 201501, 2015-005576-22); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
539	NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical; Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients; (NCT03370913, BMN 270-301, 2017-003215-19); [Last Updated: December 14,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		2017].	
540	NCT03372993	AryoGen Pharmed Co.; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate Immunogenicity of AryoSeven; (NCT03372993, ARY2016-01); [Last Updated: December 14, 2017].	A2
541	NCT03376516	Octapharma; Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT03376516, WIL-30); [Last Updated: December 18, 2017].	A1
542	NCT03379974	Nationwide Children's Hospital, The Hospital for Sick Children; Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A; (NCT03379974, IRB17-00290); [Last Updated: January 15, 2018].	A2
543	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
544	NCT03384277	Zhang Lei, Qilu Hospital of Shandong University, Tianjin First Central Hospital, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Henan Cancer Hospital, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital; Trial of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab; (NCT03384277, IHBDH-IIT2017006); [Last Updated: December 27, 2017].	A1
545	NCT03392974	BioMarin Pharmaceutical; Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg; (NCT03392974, BMN 270-302, 2017-003573-34); [Last Updated: January 8, 2018].	A2
546	NCT03405337	Bayer; Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies; (NCT03405337, 19529); [Last Updated: January 22, 2018].	A6
547	NCT03407651	Catalyst Biosciences; Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B; (NCT03407651, MAA-201); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
WHO ICTRP			
548	ACTRN12605000224628	University University of Sydney; The effect of an exercise intervention on quality of life, aerobic fitness and strength in children with haemophilia; (ACTRN12605000224628); [Last Updated: 22 February 2013].	A2
549	ACTRN12605000764639	Hospital Department of Clinical Haematology, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria; The pharmacokinetics of plasma-derived Factor XIII in children with congential Factor XIII Deficiency.;	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(ACTRN12605000764639); [Last Updated: 22 February 2013].	
550	ACTRN12606000172505	Charities/Societies/Foundations Haemophilia Foundation of Australia; Balance, strength and related falls risk factors in people with haemophilia and other bleeding disorders (PWH), and feasibility of a targeted home exercise program to improve balance.; (ACTRN12606000172505); [Last Updated: 22 February 2013].	A2
551	ACTRN12614000662662	Individual Dr Anne Powell, Dr Candice Law Comparison of Contrast Enhanced UltraSound to Magnetic Resonance Imaging for the detection of synovitis in patients with haemophilic arthropathy. A pilot study; (ACTRN12614000662662); [Last Updated: 30 June 2014].	A2
552	ACTRN12615000311550	Hospital Alfred Hospital, Monash University Examining the effect of 1g of Tranexamic Acid (TXA) on the functional fibrinolysis assay in patients with hereditary bleeding disorder (HBD) who are having dental or endoscopic procedures compared with healthy controls.; (ACTRN12615000311550); [Last Updated: 7 April 2015].	A2
553	ACTRN12617000819325	Brien Holden Vision Institute; Prospective, double-masked, bilateral wear, crossover, dispensing clinical trial to compare the visual performance between a new commercially-available contact lens design which utilise digital zone optics, prototype contact lens designs which utilise higher-order spherical aberrations to increase depth-of-focus and a commercially-available single vision contact lens; (ACTRN12617000819325); [Last Updated: 21 August 2017].	A1
554	ACTRN12617001099314	Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Spark Therapeutics, Inc.; Genotype and Adeno-Associated Virus (AAV) Immune Status of Patients with Inherited Blood Diseases (Haemophilia A and B); (ACTRN12617001099314, None); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
555	ChiCTR-DDC-16008749	Shenzhen Children's Hospital ultrasound department; Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences ultrasound department; Children with hemophilia arthropathy ultrasound quantitative score of a prospective, multi-center collaborative research; (ChiCTR-DDC-16008749); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
556	ChiCTR-ONC-17011186	Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; The observation of joint function change rule on children with severe hemophilia A in different treatment conditions; (ChiCTR-ONC-17011186); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
557	ChiCTR-OPC-16008561	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xin-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		cheng Yida Hospital; Etiological classification of hemophilia and study on the efficacy and safety of non-blood productmedicine in treating hemophlilia treatment; (ChiCTR-OPC-16008561); [Last Updated: 18 April 2017].	
558	ChiCTR-OPN-16008549	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital; The principle of hemostasis complementarity and study on the efficacy and safety of non-blood product medicine-xueyou mixture in treating hemophlilia; (ChiCTR-OPN-16008549); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
559	ChiCTR-OPN-16008563	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital; Study on the efficacy and safety of five in one therapy for graded treatment of haemophilic arthritis and characters of hemophilia arthropathy; (ChiCTR-OPN-16008563); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
560	ChiCTR-ORC-17010856	Guangzhou Women and Children's Medical Center; Evaluation of joint health status in children hemophilia; (ChiCTR-ORC-17010856); [Last Updated: 18 April 2017].	A3
561	ChiCTR-RRC-17013381	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; China Acquired Hemophilia Registry; (ChiCTR-RRC-17013381); [Last Updated: 20 November 2017].	A1
562	CTRI/2009/091/000027	Celestial Biologics Limited; An Open, Prospective, Non-comparative, Multicenter Study to Estimate the recovery after a single infusion of Human Factor VIII Factocel 250 I.U. in patients of Haemophilia A; (CTRI/2009/091/000027); [Last Updated: 8 January 2018].	A3
563	CTRI/2009/091/001059	Sintesi Research, Max Neeman International Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomized, Open Label, Clinical Trial. ; (CTRI/2009/091/001059, ABB-09-001); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
564	CTRI/2011/06/001798	Baxter Innovations GmbH; Phase 1, Prospective, Dose-Escalation/Finding Study to Evaluate Pharmacokinetics and Immediate Tolerability of Recombinant Activated FVII (rFVIIa BI) in Patients with Hemophilia A or B and Inhibitors; (CTRI/2011/06/001798, 020801, 2009-012589-29, U1111-1119-9530); [Last Updated: 8 January 2018].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
565	CTRI/2012/04/002596	Sintesi Research Srl, Max Neeman International Open Label, Phase III, Multicenter study on Pharmacokinetic, Efficacy and Safety evaluation of Kedrion Factor VIII concentrate (EMOCLOT) in 50 previously treated Haemophilia A Children. ; (CTRI/2012/04/002596, KB053 Version 01 dated 19 September 2011); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
566	CTRI/2012/07/002772	Biogen Idec Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A - ASPIRE; (CTRI/2012/07/002772, 8HA01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
567	CTRI/2013/07/003796	Pharmasyntez JSC Russia; An International, Multicenter, Prospective, Randomized, Single-blind, Parallel Design Study on the Efficacy and Safety of HemoRelÂ®-A Lyophilized for Intravenous Solution Versus the Registered Agent of Immunateâ?¢ Lyophilized for Intravenous Solution in Treatment and Prevention of Bleeding in Patients with Hemophilia A (Congenital Clotting Factor VIII Deficiency) or Acquired Coagulation Factor VIII Deficiency; (CTRI/2013/07/003796, FS-GRA01 (Version No.: 3.0, Dated: 01/04/2013)); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
568	CTRI/2014/03/004494	BAYER AWARD; Assessment of the effectiveness of prophylactic replacement of lower than â??standardâ?? doses of clotting factor concentrates in children with severe hemophilia A - MUSFIH-PRO; (CTRI/2014/03/004494, Protocol version 01 dated 01Mar2012); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
569	CTRI/2014/07/004749	Sintesi Research, JSS Medical Research India Private Limited Immune Tolerance Induction, by Factor VIII concentrate containing von Willebrand factor, in severe or moderate haemophilia A patients with inhibitors.; (CTRI/2014/07/004749, FCG-CNS- 001 (Version 2.0 dated 03-July-2013)); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
570	CTRI/2014/12/005277	Jawaharlal Institute of Post Graduate Medical Education and Research; Efficacy of once weekly prophylactic therapy in prevention of clinically significant bleeds in patients with severe Hemophilia A; (CTRI/2014/12/005277); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
571	CTRI/2014/12/005330	Hemophilia Federation of India, Hemophilia Federation India A Novel Approach Of Maintaining Knee Range Of Movement Following An Acute Knee Bleed In Patients With Hemophilia, With The Use Of A Low Temperature Thermoplastic Splint By A Trained Family Member; (CTRI/2014/12/005330); [Last Updated: 8 January	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		2018].	
572	CTRI/2015/11/006373	Octapharma Pharmazeutika ProduktionsgesmbH, JSS Medical Research India Private Limited Extension Study for Patients who completed GENA-05 (Nuprotect)-to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII.; (CTRI/2015/11/006373, Gena-15, Version 01 dated 18 September 2013.); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
573	CTRI/2017/10/009966	Dr Anupam Dutta; An observational study to evaluate haemostasis action of VELSEAL-T in haemophilia patients with external bleeding; (CTRI/2017/10/009966, AMC/P01-2017/CT/VT V1.0, Date-04/04/2017); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
574	CTRI/2017/11/010392	Hema chandran R Youth Research Foundation Chandrans Anti-Dnv decoction; (CTRI/2017/11/010392, IYTF/2017/10/006); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
575	DRKS00000556	Firma Baxter GmbH; AHEAD: ADVATE (Octocog alfa) Hemophilia A Outcome Database - AHEAD; (DRKS00000556, 260/09); [Last Updated: 2 January 2018].	A6
576	DRKS00010176	Goethe Universitätsklinikum; Evaluation of clinical and functional parameters in patients with Hemophilia aged above 60 years - Hem_in_elderly; (DRKS00010176, 56/16); [Last Updated: 2 January 2018].	A2
577	DRKS00012529	Universitätsklinikum BonnKlinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie; Preoperative risk factors in joint replacement surgery - A prospective risk calculating model to estimate postoperative medical complications and IMC/ICU transmission; (DRKS00012529); [Last Updated: 2 January 2018].	A2
578	EUCTR2004-000219-24-GB	Wyeth Pharmaceuticals; A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy - N/A; (EUCTR2004-000219-24-GB, 3082A-101342, N/A); [Last Updated: 1 May 2012].	A3
579	EUCTR2004-001623-38-AT	Baxter AG; Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients with Hemophilia A - PUP Study; (EUCTR2004-001623-38-AT, 060103); [Last Updated: 22 April 2013].	A1
580	EUCTR2004-002648-88-GB	Wyeth Pharmaceuticals; In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX) - Basophil Clinical Study; (EUCTR2004-002648-88-GB, 3090A-101795,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		N/A); [Last Updated: 1 May 2012].	
581	EUCTR2004-003727-12-DE	Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) - Refacto/Advate PK switch; (EUCTR2004-003727-12-DE, 3082A-101711); [Last Updated: 1 May 2012].	A2
582	EUCTR2005-000347-29-GB	Baxter AG; ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A - Advate Prophylaxis Phase IV; (EUCTR2005-000347-29-GB, 060201); [Last Updated: 18 April 2012].	A1
583	EUCTR2005-000720-16-HU	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients with Hemophilia A; (EUCTR2005-000720-16-HU, 3082B2-310-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
584	EUCTR2005-000891-42-DK	Novo Nordisk A/S; A randomised, open-label, multicentre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recombinant factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in haemophilia patients in a non-bleeding state; (EUCTR2005-000891-42-DK, NN1731-1668); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
585	EUCTR2005-001579-37-SE	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery - Study 311; (EUCTR2005-001579-37-SE, 3082B2-311-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
586	EUCTR2005-002757-45-GB	Bayer HealthCare LLC/Biological Products; A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment; (EUCTR2005-002757-45-GB, 11859); [Last Updated: 18 April 2012].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
587	EUCTR2005-004435-22-CZ	OCTAPHARMA AG; INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEAMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE - AVI-40-3; (EUCTR2005-004435-22-CZ, AVI-40-3); [Last Updated: 12 January 2015].	A1
588	EUCTR2005-005103-41-DK	Anne Mette Hvas; Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid.; (EUCTR2005-005103-41-DK, 8200); [Last Updated: 14 November 2016].	A3
589	EUCTR2005-005246-40-HU	Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs; A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe Hemophilia B.; (EUCTR2005-005246-40-HU, 3090A1-400-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
590	EUCTR2005-005697-71-AT	Baxalta Innovations GmbH; Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infusion (CI) versus Intermittent Bolus Infusion (BI) in Subjects with Severe or Moderately Severe Hemophilia A Undergoing Major Orthopedic Surgery - Advate Randomized Surgery; (EUCTR2005-005697-71-AT, 060402, NCT00357656); [Last Updated: 11 April 2016].	A2
591	EUCTR2005-005711-17-GB	St. Jude Children's Research Hospital; AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B - Haemophilia B gene transfer; (EUCTR2005-005711-17-GB, AGT4HB); [Last Updated: 14 November 2016].	A1
592	EUCTR2005-006186-14-IT	KEDRION; Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previously Treated Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients - FIX PK/PD; (EUCTR2005-006186-14-IT, KB037); [Last Updated: 22 December 2015].	A1
593	EUCTR2006-002635-24-PL	Grifols Biological Inc; A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEN IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A; (EUCTR2006-002635-24-PL, GBI04-01); [Last Updated: 21 January 2013].	A3
594	EUCTR2006-003148-51-GB	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Deficiency - F13CD-1725; (EUCTR2006-003148-51-GB, F13CD-1725); [Last Updated: 19 March 2012].	
595	EUCTR2006-004458-26-NL	Bayer Healthcare LLC; Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to once-a-week prophylaxis treatment and to on-demand treatment with rFVIII-FS reconstituted with water for injection in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2006-004458-26-NL, 12332); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
596	EUCTR2006-004879-35-GB	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital haemophilia patients with inhibitors.Trial phase: 2; (EUCTR2006-004879-35-GB, NN1731-1804); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
597	EUCTR2007-003718-32-DE	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2007-003718-32-DE, BAY79-4980/12781); [Last Updated: 29 October 2012].	A1
598	EUCTR2007-003718-32-FR	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2007-003718-32-FR, BAY 79-4980 / 12781, 2007-003718-32-DE); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
599	EUCTR2007-004017-33-FR	Wyeth Pharmaceuticals France; Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX.; (EUCTR2007-004017-33-FR, 3090X1-4405); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
600	EUCTR2007-004834-18-DE	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY - Advate rAHF-PFM versus Recombinate rAHF; (EUCTR2007-004834-18-DE, 060601); [Last Updated: 19 March 2012].	A3
601	EUCTR2008-001104-23-BG	CSL Behring GmbH; A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A.; (EUCTR2008-001104-23-BG,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		CSLCT-BIO-07-47); [Last Updated: 19 March 2012].	
602	EUCTR2008-001563-11-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A.; (EUCTR2008-001563-11-DE, GENA-01); [Last Updated: 28 April 2014].	A1
603	EUCTR2008-002037-67-BG	Grifols Biologicals Inc.; EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B); (EUCTR2008-002037-67-BG, IG404/1); [Last Updated: 7 January 2013].	A1
604	EUCTR2008-003855-65-FR	Baxter Innovations GmbH; FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor - FEIBA NF Prophylaxis Study; (EUCTR2008-003855-65-FR, 090701); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
605	EUCTR2008-006424-54-SE	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients with Inhibitors; (EUCTR2008-006424-54-SE, NN7128-1907); [Last Updated: 12 June 2012].	A2
606	EUCTR2008-006465-85-IT	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI; Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated. - ND; (EUCTR2008-006465-85-IT, BENEFIX); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
607	EUCTR2008-007016-15-IT	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITH OR WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.NAÏVE; (EUCTR2008-007016-15-IT, RES.I.ST. NAÏVE); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
608	EUCTR2008-007019-33-	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
	IT	ANGELO BIANCHI BONOMI; IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.EXPERIENCED; (EUCTR2008-007019-33-IT, RES.I.ST. EXPERIENCED); [Last Updated: 19 March 2012].	
609	EUCTR2008-007347-13-BG	Baxter Innovations GmbH; Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated patients with severe hemophilia A: a Phase IV, open-label, prospective, randomized, controlled, crossover, multiple center study - Advate 3000; (EUCTR2008-007347-13-BG, 060801); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
610	EUCTR2008-007883-41-FI	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - Mentor™2; (EUCTR2008-007883-41-FI, F13CD-3720(Mentor™2)); [Last Updated: 7 December 2015].	A1
611	EUCTR2008-007997-39-DE	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings; (EUCTR2008-007997-39-DE, B1831004(3082B2-4432-WW)); [Last Updated: 19 August 2013].	A2
612	EUCTR2008-008378-29-FR	CHU de Saint-Etienne; A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction - OBSITI; (EUCTR2008-008378-29-FR, 0808128); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
613	EUCTR2008-008436-93-DE	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings; (EUCTR2008-008436-93-DE, B1831006(3082B2-4434-WW)); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
614	EUCTR2009-010147-14-DE	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy - MRI; (EUCTR2009-010147-14-DE, Bay 14-2222/12948); [Last Updated: 14 August 2012].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
615	EUCTR2009-010172-21-ES	Elena Santagostino; An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inhibidores - ENJOIH 01; (EUCTR2009-010172-21-ES, ENJOIH01); [Last Updated: 26 August 2013].	A2
616	EUCTR2009-011055-43-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A; (EUCTR2009-011055-43-DE, GENA-08, NCT01125813); [Last Updated: 11 February 2013].	A1
617	EUCTR2009-011145-18-GB	Bio Products Laboratory Ltd; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Treatment of Severe and Moderate Factor X Deficiency - A PK study of BPL's FX in patients with FX deficiency; (EUCTR2009-011145-18-GB, TEN01); [Last Updated: 7 April 2014].	A1
618	EUCTR2009-012150-20-CZ	Bayer HealthCare AG; A phase II/III, randomized, crossover, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973); (EUCTR2009-012150-20-CZ, BAY81-8973/14319); [Last Updated: 5 August 2013].	A1
619	EUCTR2009-013227-28-FR	LFB BIOTECHNOLOGIES; A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (FVIII:C<1%) Haemophilia A; (EUCTR2009-013227-28-FR, F8VR-0624); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
620	EUCTR2009-014295-21-SE	Biogen Idec Hemophilia Inc.; B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - B-Long; (EUCTR2009-014295-21-SE, 998HB102); [Last Updated: 11 March 2013].	A1
621	EUCTR2009-016029-32-IT	STRUTTURA SEMPLICE GESTIONE-ORG.-FUNZ. HUB EMOFILIA; MECHANISM OF ACTION AND EFFICACY OF AN ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN BASED ON MODULATION OF IMMUNE RESPONSES: A NEW CHANCE FOR HAEMOPHILIA PATIENTS WITH REFRACTORY INHIBITORS ? - ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN; (EUCTR2009-016029-32-IT, ITICE-PR); [Last Updated: 19 March 2012].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
622	EUCTR2009-016719-39-CZ	Baxter Innovations GmbH; IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level =2%) Hemophilia B Who are Planned to Enter BAX 326 Study 250901 to investigate a New Recombinant FIX Concentrate - IMMUNINE Pre-Treatment Study; (EUCTR2009-016719-39-CZ, 050901); [Last Updated: 18 September 2012].	A1
623	EUCTR2009-016720-31-GB	Baxter Innovations GmbH, Baxter Healthcare Corporation BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level = 2%) Hemophilia B - BAX 326 pivotal; (EUCTR2009-016720-31-GB, 250901); [Last Updated: 16 October 2012].	A1
624	EUCTR2010-018477-38-DE	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.; (EUCTR2010-018477-38-DE, CSL654_2001); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
625	EUCTR2010-018644-14-DE	Octapharma AG; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A; (EUCTR2010-018644-14-DE, GENA-03); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
626	EUCTR2010-020113-85-DE	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia A (=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors). - SWIFT-ITI; (EUCTR2010-020113-85-DE, CSLCT-BIO-l0-67); [Last Updated: 24 March 2014].	A2
627	EUCTR2010-020224-22-FR	PTC Therapeutics, Inc; A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (EUCTR2010-020224-22-FR, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
628	EUCTR2010-020558-33-GB	Biogen Idec Hemophilia, Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A - A-LONG; (EUCTR2010-020558-33-GB,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		997HA301, 2010-020558-33-SE); [Last Updated: 5 November 2012].	
629	EUCTR2010-021781-29-HU	Bayer HealthCare AG; A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy - LEOPOLD-KIDS; (EUCTR2010-021781-29-HU, BAY81-8973/13400); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
630	EUCTR2010-023069-24-FR	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm™2; (EUCTR2010-023069-24-FR, NN7999-3747); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
631	EUCTR2010-023070-40-FR	Novo Nordisk A/S; An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm™3; (EUCTR2010-023070-40-FR, NN7999-3773); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
632	EUCTR2010-023072-17-FR	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigm™4; (EUCTR2010-023072-17-FR, NN7999-3775); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
633	EUCTR2010-023242-69-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01; (EUCTR2010-023242-69-DE, GENA-11); [Last Updated: 2 September 2013].	A1
634	EUCTR2010-023666-46-PL	LFB BIOTECHNOLOGIES; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES; (EUCTR2010-023666-46-PL, F8VR-1006); [Last Updated: 22 October 2012].	A2
635	EUCTR2010-023803-92-GB	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors - adept™2; (EUCTR2010-023803-92-GB, NN1731-3562); [Last Updated: 22 October 2012].	A2
636	EUCTR2010-023921-39-GB	Novo Nordisk A/S; Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A; (EUCTR2010-023921-39-GB, NN7008-3893); [Last Updated: 2 October 2012].	A2
637	EUCTR2011-000323-33-DE	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual crossover design compared with one fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150. - A Phase 2/ 3 trial to evaluate the efficacy and safety of BAY86-6150; (EUCTR2011-000323-33-DE, BAY86-6150, IMPACT15534); [Last Updated: 26 August 2013].	
638	EUCTR2011-000410-18-AT	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A - EARLY PROPHYLAXIS IMMUNOLOGIC CHALLENGE (EPIC) STUDY; (EUCTR2011-000410-18-AT, 061002); [Last Updated: 19 November 2012].	A1
639	EUCTR2011-000413-39-GB	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level = 2%) Hemophilia B Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - BAX 326 Surgery; (EUCTR2011-000413-39-GB, 251002, 251002); [Last Updated: 11 September 2012].	A1
640	EUCTR2011-001033-16-GB	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A - guardian™4; (EUCTR2011-001033-16-GB, NN7008-3809); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
641	EUCTR2011-001142-15-NL	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 2; (EUCTR2011-001142-15-NL, NN7088-3859); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
642	EUCTR2011-001144-30-NL	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 3; (EUCTR2011-001144-30-NL, NN7088-3860); [Last Updated: 24 March 2014].	A2
643	EUCTR2011-001785-17-GB	Octapharma AG; Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII - GENA-13; (EUCTR2011-001785-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		17-GB, GENA-13, UK Amendment 01 dated 19/08/2011); [Last Updated: 11 November 2013].	
644	EUCTR2011-001899-18-GB	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (EUCTR2011-001899-18-GB, OBI-1-302); [Last Updated: 13 May 2013].	A2
645	EUCTR2011-002393-23-DE	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study; (EUCTR2011-002393-23-DE, CSL627_1001); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
646	EUCTR2011-002415-28-DE	CSL Behring GmbH; A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (EUCTR2011-002415-28-DE, CSL654_3001); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
647	EUCTR2011-002437-19-GB	Baxter Innovations GmbH; BAX326 (RECOMBINANT FACTOR IX): A PHASE 2/3 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, AND IMMUNOGENICITY IN PREVIOUSLY TREATED PEDIATRIC PATIENTS WITH SEVERE (FIX LEVEL < 1%) OR MODERATELY SEVERE (FIX LEVEL = 2%) HEMOPHILIA B - BAX326 Pediatric; (EUCTR2011-002437-19-GB, 251101); [Last Updated: 17 June 2013].	A1
648	EUCTR2011-006032-23-AT	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B; (EUCTR2011-006032-23-AT, CSL654_3002); [Last Updated: 1 December 2014].	A1
649	EUCTR2012-001039-30-DE	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain; (EUCTR2012-001039-30-DE, BetHäm2012); [Last Updated: 7 December 2015].	A2
650	EUCTR2012-001309-26-DE	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.; (EUCTR2012-001309-26-DE, CSL689_2001); [Last Updated: 8 January 2018].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
651	EUCTR2012-001309-26-GB	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.; (EUCTR2012-001309-26-GB, CSL689_2001, 2012-001309-26-DE); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
652	EUCTR2012-001336-65-HU	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A; (EUCTR2012-001336-65-HU, CSL627_3002); [Last Updated: 10 July 2015].	A1
653	EUCTR2012-001445-40-GB	Green Cross Corporation; Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A - GreenGene F_P3; (EUCTR2012-001445-40-GB, GreenGeneF_P3); [Last Updated: 22 July 2013].	A2
654	EUCTR2012-001669-34-AT	Med. Univ. Wien, Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie; Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavor of Factor VIII - FVIII PK Study; (EUCTR2012-001669-34-AT); [Last Updated: 10 July 2015].	A3
655	EUCTR2012-005489-37-DE	CSL Behring GmbH; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (EUCTR2012-005489-37-DE, CSL654_3003); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
656	EUCTR2013-000909-24-NL	Erasmus MC; "OPTI-CLOT": Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia. - OPTICLOT; (EUCTR2013-000909-24-NL, 201302-OPTICLOT, 4121); [Last Updated: 20 February 2017].	A2
657	EUCTR2013-001359-11-GB	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - Ph 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures; (EUCTR2013-001359-11-GB, 261204); [Last Updated: 3 April 2017].	A2
658	EUCTR2013-001556-35-GB	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A; (EUCTR2013-001556-35-GB, GENA-21); [Last Updated: 10 July 2015].	A1
659	EUCTR2013-002686-19-IT	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS; (EUCTR2013-002686-19-IT, HIPS-2013); [Last	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Updated: 10 February 2014].	
660	EUCTR2013-003013-18-GB	Biogen Idec Research Ltd; A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-003013-18-GB, 997HA307); [Last Updated: 4 August 2015].	A1
661	EUCTR2013-003240-23-IE	St. James' Hospital; PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial) - PERSONAL trial; (EUCTR2013-003240-23-IE, 967908487); [Last Updated: 7 September 2015].	A2
662	EUCTR2013-003262-13-GB	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-003262-13-GB, CSL627_3001); [Last Updated: 10 April 2017].	A1
663	EUCTR2013-003629-27-IE	Bioverativ Therapeutic Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - 998HB303 Ireland; (EUCTR2013-003629-27-IE, 998HB303); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
664	EUCTR2013-003742-16-GB	Cangene Europe Limited; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B; (EUCTR2013-003742-16-GB, IB1001-04); [Last Updated: 4 August 2015].	A1
665	EUCTR2013-003997-28-GB	Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH,; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII; (EUCTR2013-003997-28-GB, GENA-15); [Last Updated: 3 February 2014].	A1
666	EUCTR2013-004025-88-DE	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A - pathfinder™6; (EUCTR2013-004025-88-DE, NN7088-3908); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
667	EUCTR2013-004383-62-GB	Green Cross Corporation; An open label Safety and Efficacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A;	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(EUCTR2013-004383-62-GB, GreenGene™F_E_P3); [Last Updated: 3 April 2017].	
668	EUCTR2013-005512-10-GB	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A -; (EUCTR2013-005512-10-GB, 997HA306); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
669	EUCTR2013-005579-42-DK	uniQure biopharma B.V.; A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX) administered to adult patients with severe or moderately severe haemophilia B - Phase I/II trial of AAV5-hFIX in severe or moderately severe haemophilia B; (EUCTR2013-005579-42-DK, CT-AMT-060-01); [Last Updated: 14 March 2016].	A1
670	EUCTR2014-000742-30-LT	Baxter Innovations GmbH; A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated pediatric patients with severe hemophilia A - BAX 855 Pediatric; (EUCTR2014-000742-30-LT, 261202, NCT02210091); [Last Updated: 10 July 2015].	A1
671	EUCTR2014-003880-38-GB	BioMarin Pharmaceutical Inc.; A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A; (EUCTR2014-003880-38-GB, 270-201); [Last Updated: 20 February 2017].	A2
672	EUCTR2014-005435-14-NL	Erasmus University Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A. - DAVID; (EUCTR2014-005435-14-NL, 104616); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
673	EUCTR2014-005477-37-GB	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe Hemophilia A - BAX 855 PK-guided Dosing; (EUCTR2014-005477-37-GB, 261303); [Last Updated: 21 August 2017].	A1
674	EUCTR2015-001395-21-GB	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC; (EUCTR2015-001395-21-GB, ALN-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		AT3SC-002); [Last Updated: 11 December 2017].	
675	EUCTR2015-001486-67-BG	Dimension Therapeutics, Inc.; A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (EUCTR2015-001486-67-BG, 101HEMB01, 16543); [Last Updated: 11 December 2017].	A1
676	EUCTR2015-002136-40-BG	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multi-center, open label study to investigate safety, immuno-genicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) - BAX855 PUP study; (EUCTR2015-002136-40-BG, 261203); [Last Updated: 4 September 2017].	A1
677	EUCTR2015-005327-63-NL	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - pathfinder™7; (EUCTR2015-005327-63-NL, NN7088-4033); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
678	EUCTR2015-005521-39-GB	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - BAX802 in Congenital Hemophilia A with Inhibitors; (EUCTR2015-005521-39-GB, 241502); [Last Updated: 8 August 2016].	A2
679	EUCTR2015-005524-26-ES	Grifols Biologicals Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIIIIVWF Alphanate® in Im-mune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemophilia A.; (EUCTR2015-005524-26-ES, GBI1406, 016703); [Last Updated: 8 August 2016].	A2
680	EUCTR2016-000072-17-GB	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS; (EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071, NCT02847637); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
681	EUCTR2016-000073-21-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		INHIBITORS; (EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992); [Last Updated: 13 June 2016].	
682	EUCTR2016-000510-30-SE	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors - explorer™4; (EUCTR2016-000510-30-SE, NN7415-4310); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
683	EUCTR2016-000614-29-SE	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors - explorer™5; (EUCTR2016-000614-29-SE, NN7415-4255); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
684	EUCTR2016-001094-33-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY; (EUCTR2016-001094-33-ES, BO39182); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
685	EUCTR2016-001464-11-IE	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX; (EUCTR2016-001464-11-IE, ALN-AT3SC-004); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
686	EUCTR2016-001875-57-NL	Erasmus University Medical Center Rotterdam; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions - Little-DAVID; (EUCTR2016-001875-57-NL, 106524); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
687	EUCTR2016-001885-27-PL	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; (EUCTR2016-001885-27-PL, B7841002); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
688	EUCTR2016-002396-99-DE	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - alleviate 1; (EUCTR2016-002396-99-DE, NN7170-4213, 2016-002396-99-AT); [Last Updated: 16 January 2017].	A2
689	EUCTR2016-003681-34-BG	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (EUCTR2016-003681-34-BG, WIL-27, 2016-003681-34-HU); [Last Updated: 13 November 2017].	A1
690	EUCTR2016-003821-40-GB	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor devel-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		opment in NN7170-4213 trial -; (EUCTR2016-003821-40-GB, NN7170-4345); [Last Updated: 8 May 2017].	
691	EUCTR2016-004087-19-ES	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing agent prophylaxis. - ATLAS-PPX; (EUCTR2016-004087-19-ES, ALN-AT3SC-009); [Last Updated: 16 October 2017].	A2
692	EUCTR2016-004366-25-PT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS; (EUCTR2016-004366-25-PT, MO39129); [Last Updated: 30 October 2017].	A2
693	IRCT201010174952N1	tarbiat modares university; The Effect of 6 Weeks Resistance Training and Combined Resistance Training with Pulsed Electromagnetic Stimulation on bone biomarkers and Balance in Severe Haemophilia A with Osteoporosis -; (IRCT201010174952N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
694	IRCT201104106161N1	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi; Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates - SIPPET; (IRCT201104106161N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
695	IRCT201202106302N2	AryoGen Biopharma Company; Efficacy analysis of Recombinant factor VIIa (Aryogen) in Comparison with Novoseven® on patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors -; (IRCT201202106302N2); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
696	IRCT2013020612380N1	Aryogen biopharma co.; Comparing the cost-effectiveness of two alternative bypassing agents (aryoseven & feiba) for patients with hemophilia A complicated by an inhibitor in Iran -; (IRCT2013020612380N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A6
697	IRCT2014082018870N1	Saman daroo 8 Pharmaceutical Company; Study on Safety and Efficacy of the Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company (Safacto) in Comparing with Plasma-derived Factor VIII in Patients with Sever Hemophilia A,Exposing to Factor VIII for More Than 50 Days. -; (IRCT2014082018870N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
698	IRCT2014101218870N2	Saman daroo 8 Pharmaceutical Company; Study on Safe-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		ty and Efficacy of the Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company (Safacto) in Comparing with Recombinant Factor VIII of Pfizer Pharmaceutical Company (Xyntha) in Patients with Sever Hemophilia A,Exposing to Factor VIII for More Than 50 Days -; (IRCT2014101218870N2); [Last Updated: 17 November 2015].	
699	IRCT2014101418833N1	Vice-chancellor for research -Shiraz University of Medical Science; Effect of educational video games on self efficacy among 8-12 year old hemophilia children -; (IRCT2014101418833N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
700	IRCT201502079267N4	Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences; The effect of psychological empowerment on using coping mechanisms, stress, anxiety and depression in hemophiliac adolescents in comparison without taking it; (IRCT201502079267N4); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
701	IRCT2016120231193N1	AryoGen Pharmed; A Randomized, Multi-center, Single Dose, Cross over Study Comparing the Pharmacokinetic of Bio-similar EPTACOG Alfa with NOVOSEVEN®, in Patients with Congenital Factor VII Deficiency; (IRCT2016120231193N1); [Last Updated: 31 January 2017].	A2
702	IRCT2017021831193N2	AryoGen Pharmed; A Randomized, Multicenter, Double blind, Single doses Study Comparing the Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety of Biosimilar EPTACOG Alfa with Novoseven®, in Patient with Hemophilia A or B with Inhibitors; (IRCT2017021831193N2); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
703	ISRCTN02847428	Baxter (Italy); To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Hilterapia® (High Intensity Laser Therapy) in the chronic articular inflammatory processes in haemophilic adult patients: an interventional pilot multicentre study; (ISRCTN02847428, HILT-haemophilia-2011); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
704	ISRCTN04929580	Radboud University Nijmegen Medical Center (Netherlands); In vivo changes in haemostasis after intravenous administration of plasma-derived factor VII and recombinant factor VII(a): a randomised controlled cross over multicentre intervention study; (ISRCTN04929580, PSTOL20); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
705	ISRCTN57549638	Octapharma GmbH; Prevention of bleeding in haemophilia A by prophylactic treatment with Nuwiq® : a prospective, multi-national, non-interventional study to evaluate routine practice prophylactic treatment schedules – NIS-Previq; (ISRCTN57549638, GENA-100); [Last Updated: 17 October 2016].	A1
706	ISRCTN63283043	Canterbury Christ Church University (UK); Nurse-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		facilitated Adherence Therapy for Haemophilia (AnTHem Trial): a cluster randomised controlled trial; (ISRCTN63283043, 13/SC/0549); [Last Updated: 27 November 2017].	
707	ISRCTN71212110	Octapharma AG (Switzerland); Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII; (ISRCTN71212110, GENA-03); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
708	ISRCTN87293301	Octapharma AG (Switzerland); Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A; (ISRCTN87293301, 2008-006172-29, GENA-09); [Last Updated: 13 January 2015].	A2
709	ISRCTN90038418	Octapharma AG (Switzerland); Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A; (ISRCTN90038418, 2009-014422-41, GENA-04); [Last Updated: 13 January 2015].	A2
710	ISRCTN95296852	Oxford University Hospitals NHS Trust; Global haemostasis assays: their use in patients with haemophilia; (ISRCTN95296852, 1.0); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
711	JPRN-JapicCTI-121934	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Phase 1 study of ACE910 in healthy volunteers and hemophilia A patients; (JPRN-JapicCTI-121934); [Last Updated: 6 November 2017].	A2
712	JPRN-JapicCTI-132195	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.; Extension study of the Phase 1 study of ACE910 in hemophilia A patients; (JPRN-JapicCTI-132195); [Last Updated: 6 November 2017].	A2
713	JPRN-JapicCTI-152888	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers; (JPRN-JapicCTI-152888); [Last Updated: 6 November 2017].	A1
714	JPRN-JapicCTI-163298	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., F. Hoffmann-La Roche Ltd. ; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-163298); [Last Updated: 6 November 2017].	A2
715	JPRN-JapicCTI-173710	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		PHARMACOKINETICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 2 WEEKS AND 4 WEEKS IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS AGED LESS THAN 12 YEARS WITHOUT FVIII INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-173710); [Last Updated: 6 November 2017].	
716	JPRN-UMIN000001667	Saga Medical School Hospital; Genetic diagnosis of factor V deficiency; (JPRN-UMIN000001667); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
717	JPRN-UMIN000015804	takedani hidyeuki; Deep venous thrombosis after total knee joint arthroplasty in hemophilia; (JPRN-UMIN000015804); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
718	JPRN-UMIN000017611	National Center for Global Health and Medicine; Development and evaluation of a new toothbrush tailored for hemophiliacs with severe elbow arthropathy; (JPRN-UMIN000017611); [Last Updated: 19 June 2017].	A2
719	JPRN-UMIN000019114	National Center for Global Health and Medicine; The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia; (JPRN-UMIN000019114); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
720	JPRN-UMIN000019659	National center for global health and medicine; A pilot study to evaluate efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir for HCV genotype 3 infection in HIV and HCV co-infected hemophiliacs; (JPRN-UMIN000019659); [Last Updated: 24 April 2017].	A2
721	JPRN-UMIN000020947	National Center for Global Health and Medicine; The study on the effects of outpatient rehabilitation in HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia cases.; (JPRN-UMIN000020947); [Last Updated: 12 September 2017].	A2
722	JPRN-UMIN000021544	Tokyo Medical University; Evaluation of the effectiveness and safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir in the treatment for HCV or HIV/HCV with hemophilia; (JPRN-UMIN000021544); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
723	JPRN-UMIN000021773	National Center for Global Health and Medicine, AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine The study for the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in HIV-infected hemophilia; (JPRN-UMIN000021773); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
724	JPRN-UMIN000026836	National Center for Global Health and Medicine; The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia(2017); (JPRN-UMIN000026836); [Last Updated: 10 October 2017].	A2
725	JPRN-UMIN000028834	Nagasaki University Hospital; Multicenter observation study to examine the usefulness of transgenic blood coagulation factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) preparation for domestic pediatric hemophilia A patients; (JPRN-UMIN000028834); [Last Updated: 6 November	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		2017].	
726	KCT0002404	Kyung Hee University Hosipital at Gangdong; Continuous infusion versus bolus infusion of clotting factor following total knee arthroplasty in patients with haemophilia; (KCT0002404); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
727	NCT00000582	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors; (NCT00000582, 302); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
728	NCT00000705	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Phase I Trial to Evaluate Azidothymidine (AZT) in the Treatment of HIV Infections in Patients With Hemophilia; (NCT00000705, 10993, ACTG 017); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
729	NCT00001104	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Placebo Controlled Trial To Evaluate Zidovudine (ZDV) in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Hemophilic Patients; (NCT00001104, 11012, ACTG 036); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
730	NCT00002276	University of Pittsburgh; Study of Bleeding Tendency, Platelet Function, and Pharmacokinetics of Azidothymidine (AZT) and Motrin (Ibuprofen) in HIV-Infected Hemophiliacs; (NCT00002276, 044A); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
731	NCT00002386	Merck Sharp & Dohme Corp.; A Multiclinic, Open Pilot Study to Investigate the Effect of Combination Antiretroviral Therapy Including Indinavir Sulfate on Coagulation Factors, on Platelet Aggregation, and on Factor VIII/IX Half-Life in HIV-1 Seropositive Patients With Hemophilia A or B; (NCT00002386, 065-00, 246J); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
732	NCT00004801	National Center for Research Resources (NCRR), University of North Carolina Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency; (NCT00004801, UNCCH-621, 199/11956); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
733	NCT00005304	Baylor College of Medicine, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs; (NCT00005304, R01HL037951, 3005); [Last Updated: 21 December 2015].	A1
734	NCT00005305	University of North Carolina, Chapel Hill, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prevalence and Consequences of Hepatitis Delta Virus Infection in Hemophiliacs; (NCT00005305, R01HL037974, 3006); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
735	NCT00005309	Puget Sound Blood Center, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs (NCT00005309, R01HL043512,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		3012); [Last Updated: 15 February 2016].	
736	NCT00005518	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors (NCT00005518, R01HL061937, 5038); [Last Updated: 23 May 2016].	A3
737	NCT00007371	University of North Carolina, Chapel Hill, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings; (NCT00007371, R01HL064817, 954); [Last Updated: 3 October 2016].	A2
738	NCT00018772	Department of Veterans Affairs; 2779 Epidemiology of Genetic and Acquired Risk Factors for Venous Thrombosis; (NCT00018772, HEMA-013-98F); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
739	NCT00037544	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label Study to Characterize the Safety and Efficacy of BDDrFVIII Manufactured by the Albumin Free Process (ReFacto AF) in the Treatment of Previously Treated Patients (PTP) With Severe Hemophilia A; (NCT00037544, 3082B1-306); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
740	NCT00037557	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX®) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B; (NCT00037557, 3090A1-301); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
741	NCT00038909	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Factor VIII Mutation Testing Program in Previously Untreated Patients (PUPs) With Hemophilia A Participating in ReFacto® Study; (NCT00038909, 3082A1-302); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
742	NCT00038935	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Single Dose, Randomized, Double-Blind, 2-Period Crossover Study in Patients With Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Human Factor VIII (BDDrFVIII) Manufactured by the Current Process (ReFacto) and by an Albumin Free Manufacturing Process (ReFacto AF); (NCT00038935, 3082B1-305); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
743	NCT00055341	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Prospective Multicenter, Phase II, Open Label, Controlled Trial Evaluating the Response of Hepatitis C Virus (HCV) to Pegylated Interferon Alpha-2A and Ribavirin in Hemophilic Patients With and Without Coinfection With the Human Immunodeficiency Virus (HIV); (NCT00055341, 5R01AI049508-02, 1R01AI49508-01); [Last Updated: 19 February 2015].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
744	NCT00056589	Novo Nordisk A/S; A Phase 1 Escalating Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII in Patients With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00056589, F13-1663); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
745	NCT00076557	Avigen, Stanford University, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, University of Washington, The University of Texas Health Science Center, Houston, University of Campinas, Brazil, Christian Medical College, Vellore, India, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia A Phase I Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX Into the Liver; (NCT00076557, BB IND 9398); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
746	NCT00092976	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Phase IV Study of the Safety and Efficacy of ReFacto® (Moroctocog Alfa, B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII) in Subjects With Hemophilia A Undergoing Major Surgery Monitored Using the Chromogenic Substrate Assay at the Local Laboratory; (NCT00092976, 3082A2-401); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
747	NCT00093171	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX®) in Previously Treated Patients (PTPs) With Hemophilia B (FIX:C =2%); (NCT00093171, 3090A1-302); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
748	NCT00093210	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Double-Blind, Randomized, Crossover Evaluation of the Pharmacokinetics of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R); and an Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of rFIX-R in Previously Treated Patients With Moderate to Severe (FIX:C=2%) Hemophilia B; (NCT00093210, 3090A1-304); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
749	NCT00108758	Novo Nordisk A/S; Exploratory, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Uncontrolled Trial Evaluating the Efficacy of Activated Recombinant Factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in Secondary Bleeding Prophylaxis in Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT00108758, F7HAEM-1505); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
750	NCT00108797	Novo Nordisk A/S; NovoSeven® (rFVIIa) by Single Dose for Home Treatment of Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Pilot, Double-Blind Study Versus Standard Multiple Doses of NovoSeven® and Open-Label FEIBA®; (NCT00108797, F7HAEM-2068);	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		[Last Updated: 16 December 2017].	
751	NCT00125164	Ipsen; Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Prepubertal Children With Growth Failure Associated With Primary IGF-1 Deficiency: A Phase 3, Randomized, Open Label, Observation-Controlled, Multicenter, Parallel-Dose Comparison Trial; (NCT00125164, MS301); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
752	NCT00125190	Ipsen; Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Short Stature Associated With Primary IGF-1 Deficiency: A Multi-Center, Open Label, Concentration-Controlled Study; (NCT00125190, MS308); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
753	NCT00127543	Children's Mercy Hospital Kansas City; Kid Cards: Teaching Kids About Medicines; (NCT00127543, 05 06-089E); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
754	NCT00139828	Sanquin; Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® 100 IU/ml Powder and Solvent for Solution for Injection(Human Coagulation Factor IX)(Human Plasma Derived Factor IX Product, Freeze Dried); (NCT00139828, KB2000.03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
755	NCT00141843	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Randomized Two-Way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII,Refacto AF) With a Full Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII,Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A.; (NCT00141843, 3082B2-310); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
756	NCT00151385	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Multicenter Study to Describe the Immunogenic Epitope(s) of Factor VIII in Previously Treated Patients With Congenital Hemophilia A Who Develop De Novo Factor VIII Inhibitors While Receiving Factor VIII Infusion Therapy.; (NCT00151385, 3082A-101342); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
757	NCT00157040	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor (rAHF-PFM) Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins: Evaluation of Pharmacokinetics, Immunogenicity, Efficacy and Safety in Previously Treated Pediatric Patients With Hemophilia A; (NCT00157040, 060101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
758	NCT00157053	Baxalta now part of Shire; Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, Efficacy and Immunogenicity of rAHF-PFM in Previously Treated Hemophilia A Patients - A Continuation Study; (NCT00157053, 060102); [Last Updated:	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		16 December 2017].	
759	NCT00157105	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor (rAHF PFM) Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins: Evaluation of Safety and Efficacy in Hemophilia A Patients Undergoing Surgical or Invasive Procedures; (NCT00157105, 069902); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
760	NCT00157157	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients With Hemophilia A; (NCT00157157, 060103); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
761	NCT00162019	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Immunogenicity, Safety, and Efficacy of IMMUNATE Solvent Detergent (IMMUNATE SD) in Previously Treated Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT00162019, 040201); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
762	NCT00166309	Skane University Hospital; FENOC: The FEIBA NovoSeven Comparative Study; (NCT00166309, FENOC); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
763	NCT00166387	Skane University Hospital; Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS); (NCT00166387, HIGS); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
764	NCT00167973	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX®(Nonacog Alfa, Recombinant Human Factor IX) for Usual Use; (NCT00167973, 3090A-101039); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
765	NCT00168051	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients With Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of ReFacto (B-domain Deleted Recombinant Human Factor VIII (BDDrFVIII) and Advante (a Full-length Recombinant Factor VIII (FLrFVIII); (NCT00168051, 3082A-101711/3082A1-900); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
766	NCT00178607	The University of Texas Health Science Center, Houston; Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia; (NCT00178607, Inhibitors); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
767	NCT00189982	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins (ADVATE rAHF-PFM): Safety Monitoring in Pediatric Patients Diagnosed With Severe to Moderately Severe Hemophilia A - A Continu-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		ation of Baxter Clinical Study 060101; (NCT00189982, 060401); [Last Updated: 16 December 2017].	
768	NCT00195221	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Retrospective Study to Describe the Incidence of Moderate to Severe Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B; (NCT00195221, 3090A-101657); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
769	NCT00195442	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Pharmacovigilance Evaluation Of Refacto In Usual Care Settings; (NCT00195442, 3082A-100690); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
770	NCT00207597	Centers for Disease Control and Prevention; A Clinical Trial of Primary Prophylaxis Against Joint Disease in Children With Severe Hemophilia; (NCT00207597, U27/CCU812106, CDC-NCBDDD-1455); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
771	NCT00212459	New York Presbyterian Hospital; A Prospective Randomized Pilot Study on the Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs; (NCT00212459, Bleeding Logs); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
772	NCT00212472	New York Presbyterian Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust An International Randomised Controlled Trial Of Immune Tolerance Induction; (NCT00212472, ITI); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
773	NCT00213473	University Hospital, Rouen; Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study; (NCT00213473, 2001/001/HP); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
774	NCT00214734	Baxalta now part of Shire, Baxter BioScience Evaluation of Safety, Efficacy, and Immunogenicity of ADVATE in Hemophilia A- An ADVATE Post-authorization Safety Surveillance (PASS) Study; (NCT00214734, ADVATE PASS); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
775	NCT00221195	Tulane University School of Medicine; A Prospective, Randomized, Cross-over Study of an Activated Prothrombin Complex Concentrate for Secondary Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and Inhibitors; (NCT00221195, PRO-FEIBA Study); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
776	NCT00231751	Skane University Hospital; The Malmö International Brother Study (MIBS); (NCT00231751, MIBS); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
777	NCT00243386	Baxalta now part of Shire; Advate Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method (ADVATE rAHF-PFM): A Phase 4 Study Comparing Two Prophylactic Regimens in Subjects With Severe or	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Moderately Severe Hemophilia A; (NCT00243386, 060201); [Last Updated: 16 December 2017].	
778	NCT00243659	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (NCT00243659, 3082B2-311); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
779	NCT00244114	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; In Vitro Evaluation Of Allergic Reactions In Hemophilia B Subjects Who Have Exhibited A Systemic Allergic Response After Exposure To BeneFIX (Nonacog Alfa; Recombinant Factor IX); (NCT00244114, B1821003, 3090A-101795, 3090A1-900); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
780	NCT00245245	Octagen Corporation, Biomeasure Inc, Ipsen Group An Open-Label Study of the Hemostatic Activity, Pharmacokinetics and Safety of OBI-1 (B-Domain Deleted Recombinant Porcine FVIII), When Administered by Intravenous Injection, to Control Non-Life and Non-Limb Threatening Bleeding Episodes in Congenital Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Human FVIII; (NCT00245245, NIH Grant 2R44 HL064497-02, OBI-1 - 201); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
781	NCT00245297	Recoly N.V.; A Patient-Blinded, Randomized, Comparative, Multicenter, Crossover, (Liposome) Dose Finding Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes.; (NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
782	NCT00279578	University of Aarhus; Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A - Effect of Recombinant Factor VIII and Tranexamic Acid; (NCT00279578, 20050184); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
783	NCT00281333	Sheba Medical Center; The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients.; (NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
784	NCT00284193	Sheba Medical Center; Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII; (NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
785	NCT00289536	Baxalta now part of Shire; Advate Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method (ADVATE rAHF-PFM): A Phase 4 Study to Determine the Pharmacokinetic Response of Patients Diagnosed	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		With Severe Hemophilia A to Different Doses of ADVATE rAHF-PFM; (NCT00289536, 060403); [Last Updated: 16 December 2017].	
786	NCT00306670	Georgetown University, Genentech, Inc. ; A Prospective, Phase II/III Randomized, Mult-institutional Controlled, Open-label, Phase II Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT00306670, U2688); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
787	NCT00323856	Grifols Biologicals Inc.; Phase IV A Study of Immunologic Safety for Alphanate in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT00323856, GBI 04-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
788	NCT00324493	Christian Medical College, Vellore, India; Musculoskeletal Function in Hemophilia in Developing Countries; (NCT00324493, MUSFIH2004); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
789	NCT00331006	New England Research Institutes, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Genentech, Inc. ; Rituximab for the Treatment of Inhibitors in Congenital Hemophilia A (A TMH CTN Study); (NCT00331006, U01HL072268, U01HL072274, U01HL072290, U01HL072033, U01HL072291, U01HL072248, U01HL072355, U01HL072283, U01HL072346, U01HL072331, 374); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
790	NCT00340548	National Cancer Institute (NCI); Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3); (NCT00340548, 02-C-N173, 999902173); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
791	NCT00341705	National Cancer Institute (NCI), Multicenter Hemophilia Cohort Study The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study; (NCT00341705, 01-C-N170, 999901170); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
792	NCT00344435	National Cancer Institute (NCI); Factor VIII Inhibitor Formation: Identifying Predisposing Genetic Factors; (NCT00344435, 05-C-N160, 999905160); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
793	NCT00364182	Pfizer; A Multicenter, Open-Label Study To Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) In Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT00364182, B1821002, 3090A1-400); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
794	NCT00375323	Medical University of Vienna; Effects of Recombinant Factor VIIa (NovoSeven?) on Restoring Coagulation Activation in Patients With Hemophilia A and Antibodies to Factor VIII; (NCT00375323, NovoSeven 1); [Last	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Updated: 19 February 2015].	
795	NCT00475072	Hoffmann-La Roche; An Open Label Study to Evaluate the Safety and Effect on Sustained Virological Response of PEGASYS Plus Ribavirin in Patients With Hemophilia A and Chronic Hepatitis C; (NCT00475072, ML16814); [Last Updated: 7 November 2016].	A2
796	NCT00484185	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B; (NCT00484185, B1821005, 3090X1-4403); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
797	NCT00515710	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia A Long-Term Follow-Up Study in Subjects With Sever Hemophilia B Who Received Adeno-Associated Viral Vectors Expressing Human Factor IX; (NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
798	NCT00543439	Pfizer; An Open-label Study To Evaluate Prophylaxis Treatment, And To Characterize The Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics Of B-domain Deleted Recombinant Factor Viii Albumin Free (Moroctocog Alfa [Af-cc]) In Children With Hemophilia A; (NCT00543439, B1831001, 2006-005575-17, 3082B2-313); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
799	NCT00571584	Novo Nordisk A/S; rFVIIa (NovoSeven®) for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Double-blind Study of a Single High Dose Versus Standard Multiple Doses of rFVIIa; (NCT00571584, F7HEAM-1510); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
800	NCT00572156	Ipsen; Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) and Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-1 rhIGF-1) Combination Therapy in Children With Short Stature Associated With IGF-1 Deficiency: A Six-year, Randomized, Multi-center, Open-label, Parallel-group, Active Treatment Controlled, Dose Selection Trial; (NCT00572156, MS316); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
801	NCT00581126	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Evaluation of Efficacy and Safety of Benefix®- Coagulation Factor ix, Recombinant, in Previously Treated Patients With Hemophilia b.; (NCT00581126, 3090A-100932); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
802	NCT00581438	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Actual Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain; (NCT00581438, 3082A-102378); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
803	NCT00606060	Bayer; Safety and Efficacy of Continuous Infusion of	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Recombinant Factor VIII - Sucrose-formulated (BAY 14 2222) Concentrate in Patients With Hemophilia A Undergoing Major Elective Surgery.; (NCT00606060, 11486); [Last Updated: 19 February 2015].	
804	NCT00621673	Bayer; Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Subjects With Severe Hemophilia A When Switched From a Replacement Therapy With a rFVIII Produced by a Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Line to a rFVIII Produced by a Baby Hamster Kidney (BHK) Cell Line (Kogenate® FS). (NCT00621673, 12112); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
805	NCT00623480	Bayer; Randomized, Controlled, Parallel, Prospective Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects, as Applicable, Compared to That of Episodic Treatment; (NCT00623480, 2008-000985-21, 12800); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
806	NCT00629837	Bayer; A Randomized, Double-blind, Cross-over Study to Determine the Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980 in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00629837, LipLong, 11876); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
807	NCT00632814	Bayer; A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated Hemophilia A Pediatric Population.; (NCT00632814, 2014-005253-39, 12684); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
808	NCT00638001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy (NCT00638001, READ-LOBET-01); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
809	NCT00640289	Children's Hospital of Orange County, CSL Behring Clinical Research Study of Factor XIII Concentrate From Human Plasma Fibrogammin P in Patients With Factor XIII Deficiency; (NCT00640289, BB-IND5986); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
810	NCT00666406	Baxalta now part of Shire; Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A: a Phase IV, Prospective, Randomized, Controlled, Cross-over, Single Center Study; (NCT00666406, 060601); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
811	NCT00697320	Novo Nordisk A/S; Efficacy of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VII): Non-interventional Study in Patients With Congenital Haemophilia With Inhibitors, Acquired Haemophilia, Factor FVII Deficien-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		cy, and Glanzmann's Thrombasthenia; (NCT00697320, F7HAEM-1921); [Last Updated: 9 January 2017].	
812	NCT00697385	Mary M. Gooley Hemophilia Center; Open Label Continuation Study for the Use of Cyclokapron for Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders; (NCT00697385, 758-A-03-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
813	NCT00703911	Novo Nordisk A/S; A Prospective Observational Registry on the Use of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VIIa) for on Demand Treatment of Mild to Moderate Bleeds in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT00703911, F7HAEM-3507); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
814	NCT00707772	Baqiyatallah Medical Sciences University, Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tehran Hepatitis Center, Guilan Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti Medical University, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Iran University of Medical Sciences, Firoozgar Hospital A Study on PEGASYS® (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS® (Ribavirin) in Iranian Hemophilic Patients With Chronic Hepatitis C Infection; (NCT00707772, BRCGL-07-03, BRCGL-07-03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
815	NCT00708331	EyeKon Medical, Inc.; SC25-FOLD Hydrophilic Acrylic Intraocular Lens; (NCT00708331, EyeKon SC25-FOLD); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
816	NCT00710619	Novo Nordisk A/S; Dosing Observational Study in Hemophilia Subjects With Inhibitors: A Phase IV Diary Study in Subjects Prescribed NovoSeven® as First Line on Demand Therapy for Acute Bleeding Episodes; (NCT00710619, F7HAEM-1965); [Last Updated: 28 November 2016].	A2
817	NCT00714415	Pfizer; Pharmacovigilance Evaluation Of Benefix (Registered) In Germany And Austria; (NCT00714415, B1821011, 3090A1-4406); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
818	NCT00716716	Bioverativ Therapeutics Inc., Syntonix Pharmaceuticals, Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients; (NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
819	NCT00717626	The Hospital for Sick Children; Pilot Study of Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A; (NCT00717626, 1000012140); [Last Updated: 19 February 2015].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
820	NCT00735579	Klinikum St. Georg gGmbH; Incidence of Wound-healing-abnormalities in Major Abdominal Surgery - Association With Factors of Coagulation; (NCT00735579, Stu08/0022, EK-BR-21/08-1); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
821	NCT00747604	Ipsen; Increlex® (Mecasermin [rDNA Origin] Injection) Growth Forum Database - IGFD Registry: A Patient Registry for Monitoring Long-term Safety and Efficacy of Increlex; (NCT00747604, W-TG-52800-010 (MS305)); [Last Updated: 13 April 2015].	A1
822	NCT00749476	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Re-formulated BeneFIX Efficacy and Safety After Conversion From a pdFIX; (NCT00749476, 3090X1-4405); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
823	NCT00759655	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age In Usual Care Settings; (NCT00759655, B1831002, 3082B2-3315-WW, 3082B2-3315); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
824	NCT00765726	Pfizer; A Postauthorization Safety Surveillance Study Of Xyntha In Usual Care Settings; (NCT00765726, B1831003, 3082B2-4418); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
825	NCT00768287	Aptevo BioTherapeutics; Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B; (NCT00768287, IB1001-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
826	NCT00782470	Bayer; A Prospective, Non-interventional, Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Subjects With Severe Hemophilia A Receiving Prophylaxis and On-demand Treatment Regimen; (NCT00782470, 12749); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
827	NCT00797381	Shanghai Public Health Clinical Center, Merck Sharp&Dohme Corp. ; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety, Tolerability of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia; (NCT00797381, CN2009); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
828	NCT00798499	AstraZeneca; A Multi Centre Study With no Treatment, Designed to Gain Information About the Haemophilia Patient Population; (NCT00798499, D0960M00006); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
829	NCT00824798	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Gait Evaluation in Haemophiliac Patients; (NCT00824798, READ-LOBET-02, READ-LOBET-02);	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		[Last Updated: 19 February 2015].	
830	NCT00835068	Pfizer; Post Marketing Observational Study Of Reformulated BeneFIX; (NCT00835068, B1821007, 3090X1-4409); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
831	NCT00837356	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Multi-national Open-label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects With Haemophilia A; (NCT00837356, 2008-002157-21, NN7008-3522); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
832	NCT00839202	Children's Hospital Los Angeles, University of Vermont Pharmacokinetic (PK) Analysis of a Novel Immunoassay in Hemophilia A; (NCT00839202, CCI-06-0069-CR002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
833	NCT00840086	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open-label, Non-controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects With Haemophilia A. Sub-trial: Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A; (NCT00840086, 2008-003960-20, 101151, NN7008-3543); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
834	NCT00845819	Seoul National University Hospital, Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.; Randomized Phase II Study of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) on Oral Mucositis Induced by Intensive Chemotherapy for Hematologic Malignancies; (NCT00845819, SNUH-Hema-1001); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
835	NCT00851721	Baxalta now part of Shire; FEIBA NF: A Prospective, Open-label, Randomized, Parallel Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Prophylactic Versus On-Demand Treatment in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor; (NCT00851721, 090701); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
836	NCT00853086	Novo Nordisk A/S; United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation (UKHCDO) - Novo Nordisk Collaboration on NovoSeven® Post Marketing Follow-up Measures; (NCT00853086, U1111-1130-5940, F7HAEM-3537); [Last Updated: 28 November 2016].	A2
837	NCT00864552	Bayer; International PMS Study - KOGENATE Bayer; (NCT00864552, 12252 - KG0201CH,, 12253 - KG0201BE,, 12256 - KG0201AT,, 12258 - KG0201IT,, 12259 - KG0201GR,, 12260 - KG0201ES,, 12261 - KG0201FR,, 12264 - KG0201SE,, 12266 - KG0201NL, 11145); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
838	NCT00866606	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Chinese Subjects With Hemophilia B;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT00866606, B1821004, 3090A1-3305); [Last Updated: 19 October 2017].	
839	NCT00868530	Pfizer; An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With Xyntha (B Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) In Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT00868530, B1831015, 3082B2-3316); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
840	NCT00874926	Bayer; Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS; (NCT00874926, KG0702, 13405); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
841	NCT00879541	CSL Behring, Parexel A Phase II, Multicentre, Double-blinded, Randomised, Cross-over Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Biostate® in Subjects With Haemophilia A.; (NCT00879541, 1472, CSLCT-BIO-07-47); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
842	NCT00882778	Novo Nordisk A/S; Prophylactic Treatment With Recombinant Factor VIIa (rFVIIa, NovoSeven®) in Haemophilia Patients With Inhibitors; (NCT00882778, F7HAEM-3695); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
843	NCT00883090	CSL Behring; A 12 Week, Multicenter, Pharmacokinetic and Safety Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00883090, 2009-010387-41, 1479, BI71023_2002); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
844	NCT00884390	Pfizer; A Postauthorization Safety Surveillance Study Of Patients Switching To ReFacto AF From ReFacto Or Other Factor VIII Products In Usual Care Settings; (NCT00884390, 3082B2-4432); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
845	NCT00885742	CSL Behring; A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3b Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00885742, 1482, 2009-010722-19, BI71023_3001); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
846	NCT00895037	Pfizer; Refacto Af (Registered) Pharmacovigilance Study; (NCT00895037, B1831016, 3082B2-4420); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
847	NCT00914459	Pfizer; A Non-randomized, Open-label Study To Evaluate The Pharmacokinetics, Safety And Efficacy Of Refacto Af In Previously Treated Pediatric Subjects Less Than Twelve Years Of Age With Severe Hemophilia A (Fviii:c <1%). (NCT00914459, B1831005, 2008-008435-29, 3082B2-4433); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
848	NCT00916032	Baxalta now part of Shire; Pharmacokinetic Comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (Using One 3000 IU Potency Vial) With 3000 IU Advate (rAHF PFM) (Using	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Two 1500 IU Potency Vials) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: a Phase 4, Open-label, Prospective, Randomized, Controlled, Crossover, Multiple Center Study; (NCT00916032, 060801); [Last Updated: 16 December 2017].	
849	NCT00922597	Bayer; Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery - NO PEACKS; (NCT00922597, KG0701, 13213); [Last Updated: 28 April 2015].	A2
850	NCT00922792	Novo Nordisk A/S; An Open, Non-Randomised Single and Multiple Dose Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Patients With Haemophilia A and B; (NCT00922792, 2009-010080-16, NN7128-3700); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
851	NCT00927992	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain; (NCT00927992, 3082B1-4436, B1831011); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
852	NCT00930176	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Treatment of Severe and Moderate Factor X Deficiency.; (NCT00930176, Ten01); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
853	NCT00932555	Bayer; EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan; (NCT00932555, KG0803, 14344); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
854	NCT00936312	Weill Medical College of Cornell University, Bayer, University Hospital, Bonn Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study; (NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
855	NCT00936845	Weill Medical College of Cornell University, CSL Behring, University of Pennsylvania Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study; (NCT00936845, Females with Hemophilia); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
856	NCT00945906	CSL Behring; A Prospective, Multicenter, Open Enrollment Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00945906, 1488, BI71023_3002); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
857	NCT00947193	PTC Therapeutics, Genzyme, a Sanofi Company A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated:	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		19 February 2015].	
858	NCT00951873	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Local Tolerability of Ascending Subcutaneous Doses of Long Acting-rFVIIa in Healthy Male Subjects; (NCT00951873, 2009-011267-37, NN7129-3754); [Last Updated: 23 May 2016].	A1
859	NCT00952822	Baxalta now part of Shire; A Phase 1, Prospective, Randomized, Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of rAHF-PFM Reconstituted in 2 mL Versus 5 mL SWFI in Previously Treated Severe Hemophilia A Patients; (NCT00952822, 060702); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
860	NCT00956345	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Ascending Intravenous Doses of 40K Pegylated Recombinant FIX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B.; (NCT00956345, 2009-011085-28, 090857, NN7999-3639); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
861	NCT00969319	Bayer; Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America; (NCT00969319, KG0802, 14285); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
862	NCT00972296	Oregon Health and Science University; Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia; (NCT00972296, DOleson); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
863	NCT00979238	St. Jude Children's Research Hospital, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Hemophilia of Georgia, Inc., Children's Hospital of Philadelphia An Open Label Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector (scAAV 2/8-LP1-hFIXco) For Gene Transfer in Hemophilia B; (NCT00979238, 5R01HL094396, AGT4HB); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
864	NCT00984126	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A; (NCT00984126, 2008-005945-46, U1111-1111-9377, JapicCTI-101357, NN7008-3568); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
865	NCT00994929	University of Pittsburgh; Phase II Biologic Effects Study of Recombinant Interleukin-11 (rhIL-11, Neumega) in Subjects With Moderate or Mild Hemophilia A, or Von Willebrand Disease Unable to Use DDAVP; (NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214); [Last Updated: 19 October 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
866	NCT00995046	Hospices Civils de Lyon; Optimizing Prophylaxis in Patients With Severe Haemophilia A by Tailoring the Infusions to Individual Patients' Needs Using the Calibrated Automated Thrombin Generation Test; (NCT00995046, 2007.482); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
867	NCT01000844	University of Colorado, Denver, Bayer, Rush University Medical Center, Phoenix Children's Hospital, The University of Texas Health Science Center, Houston, Oregon Health and Science University, Emory University, University of Texas Southwestern Medical Center, Palmetto Health, Indiana University School of Medicine, Intermountain Health Care, Inc., Ann&Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago Continuation of Children Enrolled in Protocol #95-011, 'A Randomized Prospective Study for the Prevention of Joint Disease in Children With Severe Factor VIII Deficiency'; (NCT01000844, 01-0436); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
868	NCT01027364	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT01027364, 2009-014295-21, 998HB102); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
869	NCT01027377	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Crossover, Dose-Escalation, and Multi-Center Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01027377, 998HA101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
870	NCT01029340	Bayer; A Two Part Randomized Cross-Over Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Profile of Plasma Protein-Free Recombinant FVIII Formulated With Sucrose (BAY81-8973) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A Under Prophylaxis Therapy; (NCT01029340, 2009-012149-43, 12954); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
871	NCT01029808	Sahlgrenska University Hospital, Sweden; Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B; (NCT01029808, VGAO002); [Last Updated: 31 October 2016].	A3
872	NCT01034904	CSL Behring; A Prospective Non-Interventional Study to Describe Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Moderate or Severe Hemophilia A Using Recombinant Factor VIII (Helixate FS). (NCT01034904, CE1250_5002_CA); [Last Updated: 19 February 2015].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
873	NCT01053715	CSL Behring; A European, Prospective, Non-Interventional Study to Assess Health Related Quality of Life and to Identify Key Transitional Life Events in Patients With Moderate or Severe Haemophilia A Using Helixate NexGen; (NCT01053715, 1501, CE1250_5002_EU); [Last Updated: 30 March 2015].	A1
874	NCT01069887	Catholic University of the Sacred Heart, Pagano L, Aversa F, Locatelli F, Nosari A, Rossi G, Viale P A Non-interventional Multicentre Prospective Registry to Monitor the Incidence of Invasive Fungal Infections and to Monitor the Diagnostic and Therapeutic Management of Suspected Fungal-related Febrile Episodes in Patients With Malignant Hemopathies or Subjected to Haematopoietic Cell Transplant for the Treatment of Onco-haematological Diseases (HEMA E-CHART REGISTRY); (NCT01069887, 578/06); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
875	NCT01085344	The Hospital for Sick Children; Moderate Term Musculoskeletal Outcomes With Escalating Dose Prophylaxis: the Canadian Hemophilia Prophylaxis Study Follow-up Study; (NCT01085344, 0019970022); [Last Updated: 29 June 2015].	A1
876	NCT01086852	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Safety and Efficacy of BPL's High Purity FACTOR X in the Treatment of Factor X Deficient Subjects Undergoing Surgery; (NCT01086852, Ten03); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
877	NCT01090206	Virginia Commonwealth University, CSL Behring Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia; (NCT01090206, PT 104212); [Last Updated: 9 May 2016].	A2
878	NCT01105923	Brigham and Women's Hospital; Making Accurate Problem Lists in the EHR; (NCT01105923, 2009P001846); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
879	NCT01106937	Ludwig-Maximilians - University of Munich; Risk Factors for Perioperative Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients in Respect of Factor XIII Activity; (NCT01106937, SG-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
880	NCT01138501	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients With Haemophilia A; (NCT01138501, U1111-1113-7182, 2009-016383-36, NN7008-3545); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
881	NCT01154231	Pfizer; Benefix(Registered) Intravenous 500 1000 2000 Drug Use Results Survey (All-case Surveillance); (NCT01154231, B1821004, B1821009, 3090X1-4415); [Last Updated: 16 December 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
882	NCT01159587	Bayer; Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A. POTTER; (NCT01159587, 11856); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
883	NCT01178294	Baxalta now part of Shire; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01178294, OBI-1-301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
884	NCT01181128	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; A-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01181128, 997HA301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
885	NCT01184820	Bayer; An Open-label Phase 1 Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration in Two Cohorts of Previously Treated Male Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01184820, 13401); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
886	NCT01191372	Baxalta now part of Shire; First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients; (NCT01191372, 2010-020373-17, 271101, ARC19499-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
887	NCT01205724	Novo Nordisk A/S; A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients With Haemophilia A; (NCT01205724, 2010-018520-68, U1111-1116-2043, JapicCTI-101293, NN7088-3776); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
888	NCT01217255	The Hospital for Sick Children; Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World: The Sao Paulo - Toronto Hemophilia Study; (NCT01217255, 1000020214); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
889	NCT01220141	Novo Nordisk A/S; Prospective Observational Study on NovoSeven® Room Temperature Stable (VII25) in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01220141, U1111-1116-2012, NN7025-3601); [Last Updated: 28 April 2015].	A2
890	NCT01228669	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-0000-2021 Administered Intravenously and Subcutaneously to Healthy Male	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01228669, 2010-020465-24, U1111-1116-2356, NN7415-3813); [Last Updated: 16 December 2017].	
891	NCT01229007	CSL Behring, Parexel A Phase III, Open-Label, Multi-centre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects With Haemophilia A; (NCT01229007, 2009-015112-18, 1495, CSLCT-BIO-08-53); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
892	NCT01232634	The Hospital for Sick Children, University of Sao Paulo, Federal University of São Paulo, University of Campinas, Brazil, Baxter Healthcare Corporation External Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles. MRI Correlation.; (NCT01232634, 1000010841); [Last Updated: 21 November 2016].	A1
893	NCT01234545	Novo Nordisk A/S; A Prospective Observational Study on the Home Treatment of Haemarthrosis With rFVIIa (Activated Recombinant Factor VII) in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT01234545, U1111-1116-2488, F7HAEM-3850); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
894	NCT01238367	Novo Nordisk A/S; Multi-centre, Open-label, Non-randomised Single Dose Trial Investigating the Pharmacokinetics of N8 in Japanese Subjects With Haemophilia A; (NCT01238367, U1111-1117-1286, JapicCTI-101346, NN7008-3600); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
895	NCT01261936	University of L'Aquila; Protocol for the Determination of Menstrual Blood Losses in Women Affected by Congenital Bleeding Disorders; (NCT01261936, MEVA-3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
896	NCT01269138	University of L'Aquila, TRIB s.r.l. ; Treatment of Congenital Factor VII Deficiency. A Prospective Observational Study; (NCT01269138, STERProtocol7.0); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
897	NCT01271868	Aptevo BioTherapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01271868, IB1001-02); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
898	NCT01272206	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Double-blind, Single Dose, Cross-over Trial Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021, Following Intravenous Administration in Healthy Male Subjects; (NCT01272206, 2010-021286-67, U1111-1118-0208, NN7128-3729); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
899	NCT01285089	Novo Nordisk A/S; Prospective French Study on ACQUIred Haemophilia Treatment With Recombinant Factor VIIa (NovoSeven®) A Prospective Observational	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Study on the Use of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VIIa) for the Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia; (NCT01285089, U1111-1114-8926, F7HAEM-3856); [Last Updated: 19 February 2015].	
900	NCT01286779	Baxalta now part of Shire; BAX 326 (Recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients With Severe (FIX Level < 1%) or Moderately Severe (FIX Level <= 2%) Hemophilia B - A Continuation Study; (NCT01286779, 2010-022726-33, 251001); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
901	NCT01288391	Novo Nordisk A/S; An Open Non-randomised Dose Escalation Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Single Intravenous Administrations of NNC128-0000-2011 in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01288391, 2010-021127-28, U1111-1118-6995, JapicCTI-111455, NN7128-3840); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
902	NCT01303900	UMC Utrecht; Cardiovascular Disease in Adult Haemophilia Patients; (NCT01303900, CVD study 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
903	NCT01318707	Georgetown University; Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study; (NCT01318707, BiomarkersHemA); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
904	NCT01322620	Novo Nordisk A/S; Haemophilia, Experiences, Results and Opportunities (HERO): A Community-based Evaluation of the Psychosocial Effects of Haemophilia on Patients and Their Carers; (NCT01322620, U1111-1119-7128, F7HAEM-3911); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
905	NCT01335061	Pfizer; A Multicenter, Open-label Study To Compare On-demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of Nonacog-alfa (Benefix) In Subjects With Moderately Severe To Severe Hemophilia B (Fix:c</=2%); (NCT01335061, 3090A1-3306, 2011-000520-15, B1821010); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
906	NCT01341912	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01; (NCT01341912, GENA-11); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
907	NCT01361126	CSL Behring; A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B; (NCT01361126, 2010-023793-39, CSL654_2004); [Last Updated: 19 October 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
908	NCT01362907	CIBA VISION; Clinical Comparison of Silicone Hydrogel and HEMA-based Daily Disposable Contact Lenses (NCT01362907, P-347-C-013); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
909	NCT01386268	Bayer; KOGENATE® FS , Local Post Authorization Safety Study; (NCT01386268, KG0910KR, 14927); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
910	NCT01403740	Turkish Society of Hematology; Observational Acquired Haemophilia Registry; (NCT01403740, 2011/HEM/001); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
911	NCT01405742	University of Pittsburgh, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) R34 Pilot Feasibility Randomized, Noninferiority, Cross-Over Trial of Once-Weekly vs. Thrice-Weekly Prophylaxis With Recombinant Factor VIII in Adults With Severe Hemophilia A; (NCT01405742, R34HL105870-01A1, PRO10020178); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
912	NCT01425723	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B; (NCT01425723, 2011-003075-11, 9HB01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
913	NCT01434511	Baxalta now part of Shire; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients With Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (NCT01434511, OBI-1-302); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
914	NCT01436825	Bayer; A Validation Study of the OPTIMS Pharmacokinetic Calculator for Clinician Use in Prophylactic Treatment of Patients With Haemophilia A.; (NCT01436825, KG110FR, 15453); [Last Updated: 17 August 2015].	A2
915	NCT01439971	Catalyst Biosciences; An Ascending Single Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Of Pf-05280602, A Recombinant Factor Viia Variant (813d), In Adult Hemophilia A And B Subjects With Or Without Inhibitors; (NCT01439971, 2011-002170-23, B3051001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
916	NCT01440946	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01440946, 2011-003076-36, 9HB02PED); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
917	NCT01454739	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A; (NCT01454739, 2011-003072-37, 8HA01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	
918	NCT01458106	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia A; (NCT01458106, 2011-003073-28, 8HA02PED); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
919	NCT01460147	Baxalta now part of Shire; Bone and Joint Health in an Adult Hemophilia Population; (NCT01460147, 001001); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
920	NCT01467427	Novo Nordisk A/S; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B; (NCT01467427, 2011-000826-31, U1111-1119-5013, JapicCTI- 121877, NN7999-3774); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
921	NCT01477437	The Hospital for Sick Children; Development and Evaluation of an Internet-based Educational Program to Promote Self- Management for Teens With Hemophilia; (NCT01477437, 1000023483); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
922	NCT01493778	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients With Haemophilia A; (NCT01493778, U1111-1119-6116, 2011-001033-16, P/50/2010, JapicCTI-142544, CTR20150455, NN7008-3809); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
923	NCT01503567	Novo Nordisk A/S; Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries; (NCT01503567, U1111-1124-6665, HAEM-3971); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
924	NCT01505946	Grifols Italia S.p.A, Thrombinoscope Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic Effectiveness of Factor VIII (FVIII) Concentrates in Patients Affected by Inherited Haemophilia A With FVIII Inhibitors High and Low Anamnestic Response.; (NCT01505946, 373, PredicTGA); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
925	NCT01510418	Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B: A Study to Examine Socialization Measures, the Role of Spouse/Significant Other and Health Related Quality of Life; (NCT01510418, 10-343); [Last Updated: 15 August 2016].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
926	NCT01538160	Sheba Medical Center; A Single and Low Dose of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Factor XI Deficiency Undergoing Surgery (NCT01538160, SHEBA-11-8657-OS-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
927	NCT01541527	University Hospital, Montpellier, Hôpital de la Timone;University Hospital, Clermont-Ferrand, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, University Hospital, Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre Hospitalier Universitaire de Nimes Prevalence and Epitope Specificity of Non-neutralizing Antibodies in Haemophilia A Patients Without Inhibitors, Immunogenicity of B Domain: A Prospective Study; (NCT01541527, UF 8844); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
928	NCT01555749	Novo Nordisk A/S; A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Centre, Single Dose Trial, Assessing the Pharmacokinetics of NNC172-2021, Administered Subcutaneously at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects; (NCT01555749, 2011-004575-36, U1111-1124-5137, NN7415-3981); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
929	NCT01561391	Novo Nordisk A/S; An Open-Label, Randomized, Parallel, Multicenter Trial Comparing the Safety and Efficacy of rFVIIa When Administered as i.v. Bolus or i.v. Continuous Infusion to Hemophiliacs With Inhibitors During and After Major Surgery; (NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
930	NCT01561417	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Double-blind, Two-way Cross-over Trial Investigating the Bio-equivalence in Healthy Male Subjects of NovoSeven (CP-rFVIIa) and a Formulation of NovoSeven Stable at 25°C (VII25); (NCT01561417, 2005-005379-14, NN1007-1744); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
931	NCT01561924	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Non-interventional Study of Ex-vivo Spiking Followed by Thromboelastography as a Method for Predicting the Efficacy of Recombinant Activated Human FVII (rFVIIa, NovoSeven®) in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT01561924, F7HAEM-1675); [Last Updated: 5 December 2016].	A3
932	NCT01562587	Novo Nordisk A/S; Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non-Bleeding State; (NCT01562587, F7HAEM-1503); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
933	NCT01563471	Novo Nordisk A/S; Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Dose Escalation Trial Investigating Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Toler-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		ability of Three Different Single Intravenous Doses of Activated Recombinant Factor VIIa (rFVIIa/NovoSeven®) in Healthy Caucasian and Japanese Subjects; (NCT01563471, F7LIVER-1465); [Last Updated: 16 December 2017].	
934	NCT01568580	Green Cross Corporation; Open-label, Non-comparative, Multicenter, Phase III for Evaluation of Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT01568580, GC8AIII); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
935	NCT01571934	Emory University, National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery; (NCT01571934, 5K23HL105785, PASs, IRB00046800); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
936	NCT01579903	Pfizer; An Open-Label, Randomized, Two-period Crossover Study To Compare Relative Bioavailability of Two Formulations of Moroctocog Alfa (Af-cc) In Subjects With Moderately Severe Or Severe Hemophilia A (FVIII:C </=2%); (NCT01579903, B1831077); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
937	NCT01579955	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice; (NCT01579955, F7-1947); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
938	NCT01579968	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery; (NCT01579968, F7-1948); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
939	NCT01580293	Bayer; A Phase II/III, Multicenter, Partially Randomized, Open Label Trial Investigating Safety and Efficacy of On-demand and Prophylactic Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A; (NCT01580293, 2011-005210-11, 13024); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
940	NCT01586936	Novo Nordisk A/S; Special Survey of Production of Antibody Against Coagulation; (NCT01586936, F7-1949); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
941	NCT01589848	Universidad del Azuay; Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador; (NCT01589848, UAzuay, 001); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
942	NCT01599819	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH BAX 855 (PEGylated Recombinant Factor VIII): A Phase 1, Prospective, Open Label, Cross-Over, Dose-Escalation Study in Previously Treated Patients (PTPs)	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		With Severe (FVIII < 1%) Hemophilia A; (NCT01599819, 2011-002011-28, 261101); [Last Updated: 16 December 2017].	
943	NCT01619046	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group Determination of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 Years of Age or Older Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT01619046, GreenGeneF_P3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
944	NCT01620801	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia;University of Pittsburgh, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia, St. James's Hospital, Ireland A Phase 1 Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using a Single-Stranded, Adeno-Associated Pseudotype 8 Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX; (NCT01620801, AAV8-hFIX19-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
945	NCT01623960	Turkish Society of Hematology; A Nationwide Multicenter Study on the Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey; (NCT01623960, THD-HAEM-QoL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
946	NCT01626105	Victor J Marder, M.D., Baxter Healthcare Corporation Study of Severe Hemophilia A Patients Who Have Only Received a Single Recombinant FVIII Therapeutic for the Purpose of Identifying the Pharmacogenetic Determinants of Tolerance and Immunogenicity; (NCT01626105, PPTIH No. 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
947	NCT01631942	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01631942, 2011-005757-32, U1111-1126-0327, NN7415-3986); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
948	NCT01635933	Alcon Research; A Comparison of a Colored Silicone Hydrogel Lens Versus a Colored HEMA Lens; (NCT01635933, C-12-005); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
949	NCT01652027	The University of Texas Health Science Center, Houston, Rho, Inc., Baxter Healthcare Corporation Study of Immunologic Determinants of Inhibitor Development in Previously Untreated Patients With Hemophilia; (NCT01652027, HSC-MS-11-0202, HSC-MS-11-0202); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
950	NCT01653639	Bayer; Single Dose, Open-label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A to Compare the Bioavailability of 2 Different Strengths of Kogenate FS (BAY14-2222); (NCT01653639, 2012-001045-40, 15495); [Last Updated: 19 February 2015].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
951	NCT01687608	Baxalta now part of Shire; A Phase 1/2 Open-Label, Single Ascending Dose Trial of a Self-Complementing Optimized Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy (AskBio009) in Adults With Hemophilia B; (NCT01687608, AskBio009-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
952	NCT01692925	Novo Nordisk A/S; Multi-centre, Open-labelled Trial Investigating the Pharmacokinetics of Four Lots of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A; (NCT01692925, 2012-001444-21, U1111-1129-1517, NN7008-4015); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
953	NCT01701947	Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; HEMOLEVEN® Expanded Access Program for Prevention of Surgical and Postpartum Hemorrhage in Patients With Severe Inherited Factor XI Deficiency; (NCT01701947, HM11-1102); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
954	NCT01704521	Kenneth Sherman, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Vertex Pharmaceuticals Incorporated Genentech, Inc. ; Viral Kinetic Models of HCV Clearance in Hemophiliacs With Telaprevir; (NCT01704521, R34HL109334, 12053004); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
955	NCT01708564	rEVO Biologics; A Phase 1b, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients; (NCT01708564, 2012-002285-13, GTC-FVIIa-005-11); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
956	NCT01712438	Octapharma; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01712438, 2012-002554-23, GENA-05); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
957	NCT01721681	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Prophylaxis of Bleeding in Factor X Deficient Children Under the Age of 12 Years; (NCT01721681, 2012-003093-98, Ten 02); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
958	NCT01731600	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01731600, U1111-1129-6009, 2012-001711-23, JapicCTI-132214, NN7088-3885); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
959	NCT01736475	Baxalta now part of Shire; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacoki-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		netics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01736475, 2012-003599-38, 261201); [Last Updated: 16 December 2017].	
960	NCT01741545	Bristol-Myers Squibb; A Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Lambda/Ribavirin/Daclatasvir in Subjects With Chronic HCV Infection and Underlying Hemophilia Who Are Treatment Naïve or Are Prior Relapsers to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin; (NCT01741545, 2012-003463-22, AI452-030); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
961	NCT01748201	University of Sao Paulo General Hospital; Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT01748201, 0199/11); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
962	NCT01757405	Baxalta now part of Shire; A PHASE 3, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF RECOMBINANT ACTIVATED FVII BI (rFVIIa BI) IN THE TREATMENT OF ACUTE BLEEDING EPISODES PER AN ON-DEMAND REGIMEN IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS; (NCT01757405, 2011-006294-26, 021101); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
963	NCT01775618	Bayer; A Multi-center, Phase III, Non-controlled, Open-label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of BAY94-9027 for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Children (Age <12 Years) With Severe Hemophilia A; (NCT01775618, 2012-004434-42, 15912); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
964	NCT01779921	Novo Nordisk A/S; Treatment of Congenital Factor VII Deficiency. A Prospective Observational Study; (NCT01779921, F7HAEM-3578); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
965	NCT01790828	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha 'Registered' In Subjects With Hemophilia A; (NCT01790828, B1831078); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
966	NCT01800435	Oslo University Hospital; Whole Blood Clot Stability and Thrombin Generating Capacity Following Treatment With Bypassing Agents (BPA) With and Without and Tranexamic Acid (TXA) in Haemophilia A Patients With inhibitor-an In-vivo Prospective Crossover Study; (NCT01800435, 2010-022668-11, EudraCTnr. 2010-022668-11); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
967	NCT01808911	University Hospital, Rouen; Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophospha-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		mide Versus Steroid Combined With Rituximab (CRE-HA Study); (NCT01808911, 2011/090/HP); [Last Updated: 28 November 2016].	
968	NCT01810666	Bayer; Routine Prophylaxis Treatment Versus On-demand Treatment for Children With Severe Hemophilia A: Comparison of All Bleeding Events in Chinese Hemophilia Patients; (NCT01810666, 2014-001362-10, 16287); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
969	NCT01811875	Bio Products Laboratory; Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic OptivateTreatment in Subjects With Severe Haemophilia A; (NCT01811875, 8VWF07); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
970	NCT01817868	Bayer; Evaluation of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Applied to Severe Hemophilia A Patients: Observational Data Collection Study Evaluating On-demand Treatment and Secondary Prophylaxis; (NCT01817868, KG1210TR, 16368); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
971	NCT01830712	Novo Nordisk A/S; A Long-Term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors. A Retrospective Follow-up Assessment to F7HAEM/USA/3/USA and F7HAEM/USA/4/USA; (NCT01830712, U1111-1114-9206, F7HAEM-3864); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
972	NCT01856751	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepice i Skazy Krwotoczne Thrombus; Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa Concentrate in Patients With Acquired Haemophilia and in Patients With Haemophilia A With Inhibitors; (NCT01856751, TGA-TEM); [Last Updated: 28 December 2015].	A3
973	NCT01863758	Octapharma; Prospective, Open-label, Multicenter Phase 3b Study to Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01863758, GENA-21); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
974	NCT01882465	Johnson & Johnson Vision Care, Inc.; Corneal Staining Associated With Daily Disposable Beauty Contact Lenses; (NCT01882465, CR-5360); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
975	NCT01913405	Shire; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (NCT01913405, 261204); [Last Updated: 16 December	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		2017].	
976	NCT01921855	Bayer; A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single Dose Escalation Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors; (NCT01921855, 2008-000117-29, 13787); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
977	NCT01945593	Baxalta now part of Shire; A Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01945593, 2013-002236-24, 261302); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
978	NCT01949792	Novo Nordisk A/S; An Open-label Single- and Multiple-dose Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa Following i.v. Administration of One Dose of 270 Microg/kg and Three Doses of 90 Microg/kg in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors; (NCT01949792, 2013-000040-26, U1111-1138-2521, NN7777-4086); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
979	NCT01959555	Novo Nordisk A/S; Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain; (NCT01959555, U1111-1136-7052, NOV-HEM-2013-01, HAEM-4076); [Last Updated: 7 December 2015].	A2
980	NCT01959919	Pfizer; Non Interventional Longitudinal Study To Assess The Acceptability And The Satisfaction Of Patients With Haemophilia A Treated Both On Demand And On Prophylaxis With A New Factor Viii Delivery System Fusengo; (NCT01959919, B1831081); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
981	NCT01965262	Coopervision, Inc.; A Clinical Assessment of the Hema-copolymer Daily Disposable Limbal Ring Soft Contact Lens; (NCT01965262, CV13-545); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
982	NCT01968655	Baxalta now part of Shire; Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01968655, OBI-1-301a); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
983	NCT01988532	Novo Nordisk A/S; Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia; (NCT01988532, U1111-1138-3464, HAEM-4073); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
984	NCT01992549	Octapharma; Extension Study for Patients Who Completed GENA-05 (NuProtect)- to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII; (NCT01992549, GENA-15); [Last Updated: 16	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		December 2017].	
985	NCT02018393	Hospital Universitario La Paz; Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients; (NCT02018393, PI-1405); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
986	NCT02020369	rEVO Biologics, Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX; (NCT02020369, RB-FVIIa-006-13); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
987	NCT02027779	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group An Open Label Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
988	NCT02035384	Novo Nordisk A/S; 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 (FVIII =<2%); (NCT02035384, U1111-1126-0353, ENCEPP/SDPP/5501, NN7008-3553); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
989	NCT02035605	Alnylam Pharmaceuticals; A Phase 1 Single-ascending and Multiple-ascending Dose, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Healthy Adult Volunteers and Hemophilia A or B Patients (Moderate or Severe Hemophilia); (NCT02035605, ALN-AT3SC-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
990	NCT02048111	Cangene Corporation; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients With Severe Hemophilia B; (NCT02048111, IB1001-04); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
991	NCT02049099	Swedish Orphan Biovitrum; A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care; (NCT02049099, Sobi.HAEM89-001); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
992	NCT02053792	CSL Behring; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B; (NCT02053792, 2012-005489-37, CSL654_3003); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
993	NCT02060305	National Taiwan University Hospital; A Pilot Study About the Safety and Efficacy of Intra-articular Bevacizumab (Avastin) for Recurrent Hemarthroses at Target	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Joints With Chronic Hemophilic Synovitis; (NCT02060305, 201305041MINB); [Last Updated: 23 March 2015].	
994	NCT02061033	Karolinska University Hospital, The Swedish Society of Medicine, Karolinska Institutet; GLOBAL HEMOSTATIC METHODS IN HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND'S DISEASE CORRELATION WITH PATIENTS' CLINICAL STATUS AND USEFULNESS FOR TREATMENT MONITORING; (NCT02061033, GHMJA2014); [Last Updated: 12 September 2016].	A3
995	NCT02061072	McMaster University, Canadian Hemophilia Society The Development of the Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia (WAPPS-Hemo) - Phase 1; (NCT02061072, 13-351-D); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
996	NCT02078427	Baxalta now part of Shire; ADVATE Hemophilia A Outcome Database; (NCT02078427, 061001); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
997	NCT02084810	Novo Nordisk A/S; A Single Centre, Randomised, Double-blind, Two-way Crossover Trial in Healthy Male Subjects Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven®; (NCT02084810, 2013-003163-63, U1111-1145-6620, NN7777-4087); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
998	NCT02093065	Boston Children’s Hospital, Baxter Healthcare Corporation Decreased Platelet Function as a Cause of Increased Bleeding in Patients With Hemophilia A; (NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
999	NCT02093741	Baxalta now part of Shire; ADVATE 2 mL (Reconstituted in 2 mL SWFI) POST-AUTHORIZATION SAFETY SURVEILLANCE STUDY; (NCT02093741, 061101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1000	NCT02108132	Cairo University, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences Allogenic Mesenchymal Stem Cells in Hemophilia: a Pilot Study; (NCT02108132, SC-HEM); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1001	NCT02116855	Beijing Children's Hospital; Individualized Tertiary Low Dose Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children With Arthropathy in China; (NCT02116855, BCH-20140415); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1002	NCT02141074	Novo Nordisk A/S; An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3 a Trial Investigating Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Patients With Haemophilia B (FIX Activity Below or Equal to 2 Percent); (NCT02141074, 2012-004867-38, U1111-1135-9557, JapicCTI-142611, NL53683.091.15, NN7999-3895); [Last Updated: 16	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		December 2017].	
1003	NCT02165462	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment of Bilateral Deficit Phenomenon During Dynamic Plantar Flexion Task in Patients With Haemophilic Arthropathy; (NCT02165462, PROPRIO-HE); [Last Updated: 19 October 2017].	A3
1004	NCT02165592	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment and Identification of Proprioceptive and Functional Changes in Patients With Hemophilia of the Region of Murcia.; (NCT02165592, UCAM-2, UCAM-2); [Last Updated: 19 October 2015].	A3
1005	NCT02170402	Baxalta now part of Shire; Study to Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Treatment of Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02170402, 061301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1006	NCT02172950	CSL Behring; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02172950, 2013-003262-13, CSL627_3001); [Last Updated: 22 January 2018].	A6
1007	NCT02190149	Baxalta now part of Shire; Study of Prophylaxis, ACtivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS; (NCT02190149, 061302); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1008	NCT02191436	ANA TORRES-ORTUÑO, Pfizer Psychosocial Factors and Adherence to Treatment in Patients With Hemophilia. A Multicenter Study; (NCT02191436, ADHE, ADHERENCE); [Last Updated: 2 November 2015].	A6
1009	NCT02196207	Margaret Ragni; Phase II Single-Arm Trial of Preemptive Prophylaxis With Long-Acting Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein, Eloctate, to Prevent Inhibitor Formation in Children With Severe Hemophilia A; (NCT02196207, PRO14020038); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1010	NCT02197611	Universidad de Murcia; Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia. The Haemo-Adhaesione Questionnaire; (NCT02197611, Haemo-Adhaesione, Haemo Adhaesione); [Last Updated: 2 November 2015].	A3
1011	NCT02198014	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Effectiveness of Manual Therapy and Educational Physiotherapy in the Treatment of Hemophilic Arthropathy of the Knee. A Randomized Pilot Study; (NCT02198014, ARTHROPAT, ARTHROPATHY); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1012	NCT02198040	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physio-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		therapy in the Treatment of Elbow Hemophilic Arthropathy: Manual Therapy vs Educational Physiotherapy. A Randomized Clinical Trial; (NCT02198040, ELBOW, ELBOW); [Last Updated: 19 October 2017].	
1013	NCT02198430	Universidad de Murcia; Multidisciplinary Assessment of the Physical, Functional and Psychosocial Alterations in Patients With Hemophilia. An Observational Study.; (NCT02198430, HOLISTIC, Hemo-HOLISTIC); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1014	NCT02199639	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia of Spain, El Salvador and Bolivia. An Observational Study; (NCT02199639, ibHEro, ibHEro); [Last Updated: 11 May 2015].	A2
1015	NCT02199717	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia; (NCT02199717, 1000039947); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1016	NCT02207218	Novo Nordisk A/S; A Multicentre, Non-interventional Post Marketing Study of Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-Term Treatment of Haemophilia A in Japan; (NCT02207218, U1111-1144-8212, NN7008-4105); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1017	NCT02207894	Haemophilia Centre Rhine Main, University of Bonn;Malmö University, University Hospital, Paris, Hospital Louis Pradel, Haematology Department, Lyon, Department of Hematology, CHU Montpellier, Octapharma Molecular Biochemistry, Berlin A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled (High Dose) Immune Tolerance Induction (ITI); (NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1018	NCT02213250	Pfizer; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Male Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT02213250, 2015-003027-61, B1821048); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
1019	NCT02225483	CancerCare Manitoba, The Hospital for Sick Children, Novo Nordisk A/S; Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function; (NCT02225483, H2013:304); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1020	NCT02229331	Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait.; (NCT02229331, 3DMKFM_haemo1); [Last Updated: 19 February 2015].	
1021	NCT02231944	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients.; (NCT02231944, R9VFSE); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1022	NCT02241694	Novo Nordisk A/S; Haemophilia, Experiences, Results and Opportunities (HERO) in Brazil: Assessment of Psychological Effects of Haemophilia on Patients and Caregivers; (NCT02241694, U1111-1147-4202, F7HAEM-4146); [Last Updated: 3 August 2015].	A2
1023	NCT02246868	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.; (NCT02246868, 8VWFSE); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1024	NCT02246881	Bio Products Laboratory; An Open Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.; (NCT02246881, 8VWFPK); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
1025	NCT02246894	Bio Products Laboratory; An Open Multicentre Phase III Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Severe Haemophilia A.; (NCT02246894, 8VWF05); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1026	NCT02250482	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery.; (NCT02250482, 8VWF02); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1027	NCT02250560	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF by Continuous Infusion in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery.; (NCT02250560, R9VFCIMS); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1028	NCT02250573	Bio Products Laboratory; An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery.; (NCT02250573, R9VFSUR); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1029	NCT02253693	University of Valencia, Baxter Healthcare Corporation Descriptive Pilot Study of Monitoring of Physical Activity in Adult Patients With Haemophilia A Arthropathy by Means of Accelerometry, Image Tests and Physical Condition Parameters. Benefits Associated With That Monitoring"; (NCT02253693, H14-23641); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1030	NCT02256917	Octapharma; Prospective, Open-label, Multi-centre Phase	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		3b Study to Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02256917, GENA-21B); [Last Updated: 16 December 2017].	
1031	NCT02263066	Bayer; Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rF? Contained Regular Prophylaxis; (NCT02263066, 17653); [Last Updated: 3 August 2015].	A1
1032	NCT02263456	Bio Products Laboratory; An Open Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF and Replenine® or Any Other High Purity Factor IX Concentrate, in Severe Haemophilia B Patients.; (NCT02263456, RP9VFPK); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1033	NCT02263469	Bio Products Laboratory; An Open Multi-centre Phase III Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years; (NCT02263469, R9VF03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1034	NCT02279199	Oregon Health and Science University; Assessment of Motor Proficiency in People With Bleeding Disorders Using the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2™); (NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1035	NCT02280265	Nanjing Medical University; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A.; (NCT02280265, Prophylaxis201407008-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1036	NCT02282410	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02282410, 2014-053-01); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1037	NCT02284789	Bayer; Content and Psychometric Validation Study of the Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) in Subjects With Moderate to Severe Hemophilia A Treated on Prophylaxis; (NCT02284789, 17819); [Last Updated: 14 December 2015].	A3
1038	NCT02300519	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer, Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne; Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case; (NCT02300519, 2014-A01734-43, 1408185); [Last Updated: 24 August 2015].	A3
1039	NCT02306694	Oregon Health and Science University, Baxter Healthcare Corporation, Baxter Healthcare Corporation Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A;	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT02306694, e11104, e11104); [Last Updated: 10 October 2016].	
1040	NCT02319070	Bayer; Prospective, Observational, 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. Cost,Clinical Outcomes and Quality of Life Comparison Between on Demand and Secondary Prophylaxis Treatment Strategies; (NCT02319070, KG1411GR, 17493); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1041	NCT02324517	Sheba Medical Center; Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders, Including Hemophilia With Inhibitors; (NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1042	NCT02336178	Pfizer; An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settings In China; (NCT02336178, 2016-000765-22, B1821052); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1043	NCT02362581	Chulalongkorn University; Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02362581, 3125055); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1044	NCT02380222	Adelphi Values LLC, Blueprint Medicines Corporation Patient-Reported Outcome Questionnaire Development for Symptoms of Systemic Mastocytosis; (NCT02380222, BL7064A); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1045	NCT02389205	Tri-Service General Hospital; Rehabilitation Department of Tri-Service General Hospital; (NCT02389205, TSGH-105-165); [Last Updated: 30 March 2015].	A2
1046	NCT02392156	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIIIFc and rFIXFc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes; (NCT02392156, 997HA401); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1047	NCT02396342	UniQure Biopharma B.V., Chiesi Farmaceutici S.p.A. ; A Phase I/II, Open-label, Uncontrolled, Single-dose, Dose-ascending, Multi-centre Trial Investigating an Adeno-associated Viral Vector Containing a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIX) Administered to Adult Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia B; (NCT02396342, CT-AMT-060-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1048	NCT02396862	Bayer; A Prospective, International, Longitudinal, Observational Disease Registry of Patient-reported Outcomes (PROs) and the Association With Hemophilia A and Its Treatment in Patients With Moderate to Severe	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Hemophilia A; (NCT02396862, KG1301, 17285); [Last Updated: 8 January 2018].	
1049	NCT02402829	Children's Mercy Hospital Kansas City; A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture; (NCT02402829, 14040182); [Last Updated: 7 April 2015].	A2
1050	NCT02418793	Opko Biologics; A Phase 1/2a, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) Profile of a Long Acting Recombinant FVIIa (MOD-5014) in Adult Men With Hemophilia A or B; (NCT02418793, CP-5-001); [Last Updated: 26 September 2016].	A2
1051	NCT02433782	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy Protocol by Myofascial Therapy and Randomized Clinical Study in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT02433782, He-Fascial); [Last Updated: 26 October 2015].	A2
1052	NCT02439710	McMaster University, National Hemophilia Foundation Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 2 - Pilot Feasibility Study; (NCT02439710, HIREB-15-260D); [Last Updated: 2 November 2015].	A2
1053	NCT02448680	LFB USA, Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients From Birth to <12 Years Old With Inhibitors to Factor VIII or IX: PerSept 2; (NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1054	NCT02453542	Karolinska Institutet; Global Haemostatic Methods to Measure the Treatment Effect Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors; (NCT02453542, 202100-2973); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1055	NCT02461992	Pfizer; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (Moroctocog Alfa (Af-cc), Recombinant Factor Viii) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT02461992, 2015-003685-88, B1831082); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1056	NCT02470871	CSL Behring; Multi-center, Randomized, Open-label, Parallel-Arm, Single-dose, Pharmacokinetic Study of rVIIa-FP (CSL689) in Subjects With Congenital Factor VII Deficiency; (NCT02470871, 2014-002982-32, CSL689_1002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1057	NCT02476942	Hoffmann-La Roche; A Multicenter, Non-Interventional Study Evaluating Bleeding Incidence, Health-Related Quality of Life, and Safety in Patients With Hemophilia A Under Standard-of-Care Treatment; (NCT02476942,	A6

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		BH29768); [Last Updated: 16 December 2017].	
1058	NCT02479087	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Sintesi Research Srl; IMMUNE TOLERANCE INDUCTION, BY FACTOR VIII CONCENTRATE CONTAINING VON WILLEBRAND FACTOR, IN SEVERE OR MODERATE HAEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS; (NCT02479087, FCG-CNS-001); [Last Updated: 3 August 2015].	A2
1059	NCT02483208	Bayer; Single Dose, Open-label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate; (NCT02483208, 2014-005173-36, 17608); [Last Updated: 23 February 2016].	A2
1060	NCT02484092	Spark Therapeutics, Pfizer Gene Therapy, Open-label, Dose-escalation Study of SPK-9001 [Adeno-associated Viral Vector With Human Factor IX Gene] in Subjects With Hemophilia B; (NCT02484092, SPK-9001-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1061	NCT02484586	Brien Holden Vision; Dispensing Study to Assess the Visual Performance of Optimised Prototype Contact Lenses; (NCT02484586, CRTC2014-04); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1062	NCT02490787	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Randomised, Placebo Controlled, Double Blinded, Multiple Dose Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects (Explorer™3); (NCT02490787, 2014-003793-16, U1111-1161-1501, NL53826.018.15, NN7415-4159); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1063	NCT02492984	Pfizer; An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Xyntha (Moroctocog-alfa (Af-cc), Recombinant Fviii) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care Settings In China; (NCT02492984, 2015-005040-33, B1831083); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1064	NCT02502149	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) Manufactured at 15K Scale and at Different Vial Strengths in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02502149, 2014-003895-21, 997HA309); [Last Updated: 18 January 2018].	A3
1065	NCT02502409	Skane University Hospital, Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, University of Bonn;Biogen, Swedish Orphan Biovitrum Natural History Study of Factor IX Treatment and Complications; (NCT02502409, B-Natural); [Last Updated: 16 December 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1066	NCT02506023	Emory University; Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers; (NCT02506023, IRB00080329); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1067	NCT02512211	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Spanish Validation of "Haemophilia Activities List" (HAL) and "Specific Sport Scale" (HEP-Test-Q) Questionnaires; (NCT02512211, VALIDATION, VALIDATION, VALIDATION, VALIDATION); [Last Updated: 11 July 2016].	A3
1068	NCT02512250	Swiss Hemophilia Network; Swiss Hemophilia Registry (NCT02512250, 2014-0667); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1069	NCT02528968	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust; UK-PK Study: National Study of the Implementation of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients Living With Severe Haemophilia A; (NCT02528968, 2015-MED-13); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1070	NCT02540187	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients; (NCT02540187, 1108164); [Last Updated: 11 April 2016].	A2
1071	NCT02541942	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept 2 Trial; (NCT02541942, 2015-001919-13, U1111-1169-6103, NN1731-4214); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1072	NCT02546622	American Thrombosis and Hemostasis Network, Shire, CSL Behring, Bioverativ Therapeutics Inc., Bayer A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement Products; (NCT02546622, ATHN 2); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1073	NCT02548143	LFB USA, Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) for the Prevention of Excessive Bleeding in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX Undergoing Elective Surgery or Other Invasive Procedures (PERSEPT 3); (NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1074	NCT02554526	Nara Medical University, Baxalta US Inc. ; Basic Study on Novel Therapeutic Strategy With Bypassing Agent Therapy in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT02554526, J150100036); [Last Updated: 28 September 2015].	A3
1075	NCT02554773	Alnylam Pharmaceuticals; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B Who Have Participated in a Previous Clinical Study With ALN-AT3SC; (NCT02554773, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: 16 December 2017].	
1076	NCT02568202	Novo Nordisk A/S; Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S); (NCT02568202, U1111-1171-8168, HAEM-4268); [Last Updated: 25 January 2016].	A1
1077	NCT02569359	Tri-Service General Hospital; Efficacy and Safety of Shea Nut Oil in Hemophilic Arthropathy; (NCT02569359, 1-104-05-041); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
1078	NCT02571569	Bayer; A Phase 1, First in Man, Multicenter, Open Label, Single Escalating Dose Study of BAY1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors; (NCT02571569, 2014-003283-20, 16144); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1079	NCT02581735	Real Fundación Victoria Eugenia, Universidad de Murcia, Medtep Inc., Universidad de Murcia, Medtep Inc. ; Effectiveness of the uPatient Platform in the Fulfillment of the Prophylactic Treatment in Patients With Hemophilia; (NCT02581735, uPatient, uPatient); [Last Updated: 11 July 2016].	A2
1080	NCT02581969	Bayer; Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A." POTTER-10; (NCT02581969, 18251); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1081	NCT02582060	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography; (NCT02582060, 14-00030); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1082	NCT02582450	Real Fundación Victoria Eugenia, Medtep!Inc Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia. Veritas-Pro Project; (NCT02582450, Veritas-Validation); [Last Updated: 2 November 2015].	A3
1083	NCT02585635	Neuroscience Research Australia, Sydney Children's Hospitals Network, The George Institute, Royal Children's Hospital Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia; (NCT02585635, H15-263263); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1084	NCT02585960	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Randomized, Multi-center Clinical Study Comparing the Safety and Efficacy of BAX 855 Following PK-guided Prophylaxis Targeting Two Different FVIII Trough Levels in Subjects With Severe Hemophilia A;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(NCT02585960, 261303); [Last Updated: 16 December 2017].	
1085	NCT02586012	University of Pittsburgh; Weight-based Dosing in Hemophilia A: A Randomized, Controlled, Open-label, Crossover Trial to Measure Factor VIII Recovery Following Factor VIII Concentrate Dosing Based on Total Body Weight, Ideal Body Weight, and Lean Body Mass; (NCT02586012, PRO15010061); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1086	NCT02601170	Tri-Service General Hospital; Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy (NCT02601170, 2-102-05-019); [Last Updated: 9 May 2016].	A2
1087	NCT02610127	Baxalta now part of Shire; Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT02610127, 241302); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1088	NCT02615691	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Multicenter, Open Label Study to Investigate Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in Previously Untreated Patients (PUPs) and Minimally Treated Patients (MTPs) < 6 Years With Severe Hemophilia A (FVIII < 1%); (NCT02615691, 261203); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1089	NCT02618915	Dimension Therapeutics; Phase I/II Open-Label Safety and Dose Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02618915, 101HEMB01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1090	NCT02622646	Hospital Universitario La Fe; Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients; (NCT02622646, HUF-OCT-2015-01); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
1091	NCT02634424	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Baxter Healthcare Corporation Interest of Preventive Personalized Treatment in Hemophilia A; (NCT02634424, P140701); [Last Updated: 12 September 2016].	A1
1092	NCT02634723	Baxalta now part of Shire; Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02634723, 061501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1093	NCT02634918	Northwell Health, National Cancer Institute (NCI), University of California, San Diego; Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease; (NCT02634918, #15-145); [Last Updated: 16 December 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1094	NCT02674997	Baxalta now part of Shire; A New Patient-centric Outcome Measure for Patients With Hemophilia: Testing the Feasibility of GAS-Hem in Pediatric, Adolescent and Adult Hemophilia A Patients; (NCT02674997, 001501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1095	NCT02695160	Sangamo Therapeutics; A Phase I, Open-Label, Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of AAV2/6 Factor IX Gene Therapy Via Zinc Finger Nuclease (ZFN) Mediated Targeted Integration of SB-FIX in Adult Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT02695160, SB-FIX-1501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1096	NCT02697370	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, University of Wales Cardiff United Kingdom (UK), Uppsala University Efficacy and Cost Effectiveness of Standard Versus Pharmacokinetic Dosing During Factor VIII Prophylaxis in Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02697370, 12/SC/0363); [Last Updated: 14 March 2016].	A2
1097	NCT02716194	Baxalta now part of Shire; A Phase 1, Prospective, Open Label, Two Period, Fixed Sequence, Dose-Escalation Study of the PK and Safety of BAX 826 (PSA-rFVIII) in Previously Treated Patients With Severe (FVIII <1%) Hemophilia A; (NCT02716194, 2015-004079-60, 291501); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1098	NCT02718677	Pfizer; Non-interventional Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Refacto Af In The Standard Prophylaxis Treatment Of Children With Severe Hemophilia A; (NCT02718677, B1831088); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1099	NCT02726139	Boston VA Research Institute, Inc., Baxalta US Inc., Emory University, University of Michigan; Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation; (NCT02726139, BVA-RI_GG_2016_1); [Last Updated: 11 April 2016].	A3
1100	NCT02727647	Chulalongkorn University; Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients; (NCT02727647, 3125056); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
1101	NCT02740413	Pfizer; Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto Af - A Swedish Cohort Study; (NCT02740413, B1821054); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1102	NCT02750085	Victor Blanchette, St. Paul's Hospital, Montreal Children's Hospital of the MUHC, Queen's University, University Hospital, Motol, University Hospital Brno, Royal Children's Hospital, Sydney Children's Hospitals Network, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		in Patients With Hemophilia; (NCT02750085, myPKFiT™ Study); [Last Updated: 16 December 2017].	
1103	NCT02764489	Baxalta now part of Shire; A Two-part, Phase 3b, Prospective, Multicenter, Open-label, Randomized, Crossover Study of the PK and Safety of FEIBA Reconstituted in Regular or 50% Reduced Volume and the Safety of Faster Infusion Rates in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors; (NCT02764489, 2015-005781-39, 091501); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1104	NCT02776826	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry Pilot Phase; (NCT02776826, WBDR Pilot Phase); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1105	NCT02781233	University of Valencia, Baxalta US Inc. ; The Impact of Progressive Resistance Training on Quality of Life in Patients With Haemophilia; (NCT02781233, H15-29504); [Last Updated: 7 November 2016].	A2
1106	NCT02781766	Hospices Civils de Lyon; Thrombin Generation Capacity of Patients With Severe Haemophilia Receiving Prophylaxis; (NCT02781766, 2012-765); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1107	NCT02785718	Hospices Civils de Lyon; The Influence of the Proteins of the Contact Activation System on Thrombus Formation in Human Blood; (NCT02785718, 2012.785); [Last Updated: 13 June 2016].	A1
1108	NCT02796222	University of British Columbia, Biogen; Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia A and B in Canada: An Observational Study of Real-world Outcomes; (NCT02796222, CAN-FAB-15-10911); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1109	NCT02800941	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne; Bleeding Frequency Under Anticoagulant Treatment in Pulmonary Hypertension : HEMA-HTP Multicentric Study.; (NCT02800941, 2016-001608-41, 1608037); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1110	NCT02803502	Brugmann University Hospital; Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ?; (NCT02803502, CHUB-PK TGT); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1111	NCT02807753	University of Miami, Shire Evaluation of Joint Arthropathy Using Ultrasound Technique in Children With Severe Hemophilia Undergoing Prophylaxis Regimen; (NCT02807753, 20151156); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1112	NCT02825667	Real Fundación Victoria Eugenia; Randomized Clinical Study on the Effectiveness of the Myofascial Therapy in	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		the Treatment of the Hemophilic Arthropathy of Ankle; (NCT02825667, AnHe-Fascial); [Last Updated: 16 December 2017].	
1113	NCT02825706	Real Fundación Victoria Eugenia; Effectiveness of an Educational Physiotherapy and Home Exercises Program in Adult Patients With Hemophilia: A Randomized Clinical Trial; (NCT02825706, EducationalPhys); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
1114	NCT02830477	Bayer; A Multinational Phase IV Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis; (NCT02830477, KV1601, 18559); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1115	NCT02834130	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Input of a Multidisciplinary Device Including a Psychological Approach, to Accompany the Announce of Diagnosis for Young Children With Serious Constitutional Hemorrhagic Disease and Their Families; (NCT02834130, 2014-A00367-40, 2014-05); [Last Updated: 8 August 2016].	A1
1116	NCT02851082	University Hospital, Toulouse; Protected by Nature: Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study.; (NCT02851082, 15 7674 03); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1117	NCT02866526	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia - TRANSHEMO; (NCT02866526, 2016-30); [Last Updated: 22 January 2018].	A3
1118	NCT02870114	University of Minho, Hospital Sao Joao, Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopathies Sociodemographic, Clinic and Psychosocial Aspects of People With Haemophilia in Portugal: a National Survey; (NCT02870114, 520101.ID1825); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1119	NCT02870452	University of Minho, Hospital Sao Joao Effectiveness of Two Psychological Interventions for Prevention and Management of Pain, Emotional Regulation and Promotion of Quality of Life in People With Haemophilia: a Randomized Controlled Trial; (NCT02870452, RCT520101.ID1825); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1120	NCT02888223	Sinocelltech Ltd.; Pharmacokinetic Comparison of SCT800 (B-domain Deleted Recombinant Factor VIII) With Xyntha in Previously Treated Patients With Hemophilia A: a Phase I, Open-label, Randomized, Crossover Study; (NCT02888223, SCT800HA1); [Last Updated: 12 September 2016].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1121	NCT02895945	Baxalta now part of Shire; A Phase 3, Multicenter, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects With Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (NCT02895945, 241502); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1122	NCT02908243	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis, Changhua Christian Hospital, Taipei Medical University Hospital, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan, Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, Taichung Veterans General Hospital, China Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan (NCT02908243, 141115); [Last Updated: 26 September 2016].	A1
1123	NCT02911233	University Hospital, Caen; Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity (NCT02911233, 13-136); [Last Updated: 3 October 2016].	A2
1124	NCT02912143	Ludwig-Maximilians - University of Munich, Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society German Pediatric Hemophilia Research Database; (NCT02912143, DRKS00011101, GEPHARD); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1125	NCT02919800	Opko Biologics; A Phase 1,Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, Single Dose, Dose-escalated Study to Assess the Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Subcutaneous Administration of a Long-acting Recombinant Factor VIIa in Healthy Adult Males; (NCT02919800, CP-5-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1126	NCT02921945	Sinocelltech Ltd.; A Multi-center, Phase III, Non-controlled, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of SCT800 for On-demand Treatment in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02921945, SCT800HA3, SCT800HA3); [Last Updated: 10 October 2016].	A2
1127	NCT02922231	Baxalta now part of Shire; Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea; (NCT02922231, 251501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1128	NCT02930317	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co.,Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of rFVIII in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Chinese With Hemo-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		philia A; (NCT02930317, CTTQ-NXBYZ, CTTQ-NXBYZ); [Last Updated: 24 October 2016].	
1129	NCT02937831	Baxalta now part of Shire; RIXUBIS Drug Use-Result Survey (Japan); (NCT02937831, 251601); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1130	NCT02938156	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Evaluation of Real World Outcomes With Extended Half-Life Concentrates for Routine Clinical Use in Haemophilia A and B: UK - EHL Outcomes Registry; (NCT02938156, RFH/9782); [Last Updated: 18 January 2018].	A2
1131	NCT02938585	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A; (NCT02938585, U1111-1150-0765, CTR20160811, NN7008-4028); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1132	NCT02941354	Novo Nordisk A/S; A Multicentre, Open-label Trial Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A; (NCT02941354, 2015-004379-56, U1111-1175-1191, NN7008-4239); [Last Updated: 22 January 2018].	A3
1133	NCT02941783	Bayer; Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients; (NCT02941783, 2015/01011, 18706); [Last Updated: 18 January 2018].	A2
1134	NCT02954575	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02954575, WIL-27); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1135	NCT02962765	Octapharma; Prospective, Multinational, Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Long-term Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Human-cl rhFVIII (Simoctocog Alfa) in Patients With Haemophilia A Treated in Routine Clinical Practice; (NCT02962765, GENA-99); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1136	NCT02971930	Bayer; Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A; (NCT02971930, 19144); [Last Updated: 8 January 2018].	A3
1137	NCT02971969	Dimension Therapeutics; A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02971969, 101HEMB02); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1138	NCT02974855	Pfizer; A Multicenter, Open-label, Multiple Ascending Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, And Efficacy Of Subcutaneous Or Intravenous Pf-06741086 In Subjects With	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Severe Hemophilia; (NCT02974855, 2016-001885-27, B7841002); [Last Updated: 22 January 2018].	
1139	NCT02976753	Swedish Orphan Biovitrum; 24-month Prospective, Multicentre, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products in the Prophylactic Treatment of Patients With Haemophilia A (A-SURE); (NCT02976753, Sobi.Elocta-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1140	NCT02979119	PedNet Haemophilia Research Foundation, Lund University Hospital The European Paediatric Network for Haemophilia Management and the PedNet Haemophilia Registry; (NCT02979119, Version 5.1 June 2014); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1141	NCT02996942	Lund University; Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A; (NCT02996942, 2012/118); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
1142	NCT02999308	Beijing Children's Hospital; Hematology Oncology Center; (NCT02999308, CHIPS); [Last Updated: 9 January 2017].	A3
1143	NCT03001830	University College, London, Medical Research Council GO-8: Gene Therapy for Haemophilia A Using a Novel Serotype 8 Capsid Pseudotyped Adeno-associated Viral Vector Encoding Factor VIII-V3; (NCT03001830, 2016-000925-38, MR/L013185/1, UCL 13/0076); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1144	NCT03002480	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Bypassing Agent Therapy Utilizing TEG in Hemophilia Patients With Inhibitors; (NCT03002480, 16-00501); [Last Updated: 9 January 2017].	A3
1145	NCT03003533	Spark Therapeutics; Gene Transfer, Dose-Finding Safety, Tolerability, and Efficacy Study of SPK-8011 [a Recombinant Adeno-Associated Viral Vector With Human Factor VIII Gene] in Individuals With Hemophilia A; (NCT03003533, SPK-8011-101); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1146	NCT03006965	Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, Shire, Unidad de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica. Hospital La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using an Online Medical Application Based on a Published Population Model and a Bayesian Algorithm; (NCT03006965, STH-OCT-2016-01, PK HemoA-SP); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1147	NCT03009591	Real Fundación Victoria Eugenia; Prospective and Multicenter Study to Assess the Safety and Effectiveness of a Physiotherapy Treatment Through Fascial Therapy in Hemophilic Elbow Arthropathy. A Pilot Study.; (NCT03009591, HeL-Fascial); [Last Updated: 16 De-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		cember 2017].	
1148	NCT03034044	Pfizer; Post-marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe; (NCT03034044, B1831086); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1149	NCT03054389	Baxalta now part of Shire; Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews; (NCT03054389, 001601); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1150	NCT03054662	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, World Federation of Hemophilia Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast.; (NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1151	NCT03055611	Swedish Orphan Biovitrum; A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B; (NCT03055611, Sobi.HAEM89-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1152	NCT03061201	Sangamo Therapeutics; A Phase 1/2, Open-Label, Adaptive, Dose-Ranging Study to Assess the Safety and Tolerability of SB-525 (Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy) in Adult Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT03061201, SB-525-1603); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1153	NCT03075670	Novo Nordisk A/S; A Trial Comparing the Pharmacokinetics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B; (NCT03075670, 2016-001149-25, U1111-1180-7154, NN7999-4260); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1154	NCT03079063	AryoGen Pharmed Co.; Randomized, Multicenter, Single-dose, Cross-over, Double-blind Study Comparing the Pharmacokinetic of Biosimilar Eptacog Alfa With Novoseven®, in Patients With Congenital Factor VII Deficiency; (NCT03079063, UGA2014-02); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1155	NCT03091751	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Factor IX (FIX) Contained in AlphaNine® and Its Pharmacokinetic Comparison With BeneFIX® in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B; (NCT03091751, IG-404-1); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1156	NCT03095287	Grifols Therapeutics Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIII/VWF (Alphanate®) in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects With	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Congenital Hemophilia A; (NCT03095287, GBI1406); [Last Updated: 8 January 2018].	
1157	NCT03103542	Swedish Orphan Biovitrum, Bioverativ Therapeutics Inc. ; A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed With rFVIIIFc Within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies; (NCT03103542, 2017-000065-73, Sobi.Elocta-003); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1158	NCT03136003	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society, St. Michael's Hospital, Toronto, Nationwide Children's Hospital DDAVP vs Exercise in Patients With Mild Hemophilia A - Which is Better and do They Work Synergistically in Improving Hemostasis?; (NCT03136003, 1000054948); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1159	NCT03154437	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Emicizumab in Patients With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: 18 January 2018].	A2
1160	NCT03157154	Nantes University Hospital; Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies; (NCT03157154, RC17_0150); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1161	NCT03159663	Assiut University; Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients; (NCT03159663, Assiut1987); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1162	NCT03161626	Bio Products Laboratory; A Multicenter, Post-Marketing Registry Study of COAGADEX® in the Peri-operative Management of Patients With Moderate or Severe Hereditary Factor X Deficiency Undergoing Major Surgery; (NCT03161626, Ten06); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1163	NCT03168685	Healthcare Innovation Technology Lab, Bayer Bayer/HITLAB - Hemophilia Mobile App Usability Pilot; (NCT03168685, Pro00021564); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1164	NCT03169972	Baxalta now part of Shire, Baxalta Japan Limited ADYNOVATE Drug Use-Results Survey; (NCT03169972, 261601); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1165	NCT03179748	Novo Nordisk A/S; Non-interventional, Multi-Centre, Post-Authorisation Safety Study With Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients; (NCT03179748, U1111-1171-9845, NN7008-4253); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1166	NCT03184025	Neslihan Tekçe; Effect of Surface Sealant Application on	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Clinical Performance of HEMA Containing and HEMA-free Self-Etch Adhesives; (NCT03184025, 2014/239); [Last Updated: 16 December 2017].	
1167	NCT03185897	Baxalta now part of Shire; A Global Epidemiologic Study to Determine the Prevalence of Neutralizing Antibodies and Related Adaptive Immune Responses to Adeno-Associated Virus (AAV) in Adults With Hemophilia; (NCT03185897, 201601); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1168	NCT03186677	ISU Abxis Co., Ltd., Catalyst Biosciences A Phase 1, Open-label, Multi-center, Dose-escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ISU304 in Previously Treated Hemophilia B Patients; (NCT03186677, ISU304-001/CB2679d); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1169	NCT03188913	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute; Major Burns Coagulation and the Role of Factor XIII: A Descriptive Study; (NCT03188913, PR(ATR)341/2016); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1170	NCT03196284	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT03196284, U1111-1179-2925, 2016-000510-30, JapicCTI-173681, NN7415-4310); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1171	NCT03196297	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors; (NCT03196297, U1111-1179-3872, 2016-000614-29, JapicCTI-173682, NN7415-4255); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1172	NCT03199794	Baxalta now part of Shire, Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice; (NCT03199794, 241501); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1173	NCT03204539	University of California, Davis; INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF (INITIATE); (NCT03204539, 988465); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1174	NCT03205163	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Phase 1/2a, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A; (NCT03205163, 242HA101, 242HA101); [Last Updated: 8 January 2018].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1175	NCT03217032	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute; Gene Modified Autologous Hematopoeitic Stem Cell for Type A or B Hemophilia; (NCT03217032, GIMI-IRB-17007); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1176	NCT03237273	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Pfizer HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound on Disease Management and Treatment Decision-making in Moderate and Severe Haemophilia; (NCT03237273, 63143); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1177	NCT03248141	Pfizer; Understanding Hemophilia A And B Drug Dosage Administration Patterns; (NCT03248141, HEMOBAFS, B1821056); [Last Updated: 22 January 2018].	A3
1178	NCT03264014	University of Pretoria, Novo Nordisk A/S, Medical Research Council, South Africa An Observational Pilot sTudy to Assess the Feasibility of Combining Data From Patient Registries in Countries With Developing Health Care Systems to EvaluaTe Haemophilia Management; (NCT03264014, UP TARGET H); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1179	NCT03272568	Emory University, Bioverativ Therapeutics Inc. ; A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers; (NCT03272568, IRB00095067); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1180	NCT03276130	Swedish Orphan Biovitrum; Management of Health-Related Quality of LIfe Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B; (NCT03276130, Sobi.HAEM89-003); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1181	NCT03286153	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), Seattle Children's Hospital, Oregon Health and Science University, Providence Health &Services Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing; (NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1182	NCT03287999	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B; (NCT03287999, 11296); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1183	NCT03299699	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; FRATHEMO: Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia.; (NCT03299699, 2017-06); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1184	NCT03301376	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; INTHEMO: Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Co-	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		hort; (NCT03301376, 2016-51); [Last Updated: 16 December 2017].	
1185	NCT03307980	Spark Therapeutics, Pfizer FIX-LONG Study: A Factor IX (FIX) Gene Transfer, Multi-center Evaluation of the LONG-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 (rAAV-Spark100-hFIX-Padua) in Individuals With Hemophilia B; (NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1186	NCT03313531	Lund University, Shire Calibrated Automated Thrombogram: A Scandinavian Multicenter Study; (NCT03313531, TGA1); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1187	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1188	NCT03327779	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry; (NCT03327779, WBDR); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1189	NCT03344003	Octapharma; Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate - A Canadian Study; (NCT03344003, WIL-26); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1190	NCT03358836	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), CSL Behring Joint Health Study; (NCT03358836, Joint Health Study); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1191	NCT03360149	University Hospital, Brest; Health Practice of Hemophilia Patiente Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children (NCT03360149, ECHANGE); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1192	NCT03361137	Genentech, Inc.; A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1193	NCT03363321	Pfizer; A Multicenter, Open-label Study To Evaluate The Long-term Safety, Tolerability And Efficacy Of Subcutaneous Or Intravenous PF-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia; (NCT03363321, 2017-001255-31, B7841003); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1194	NCT03364998	Bayer; Single Dose, Open Label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters of BAY 94 9027 and Elocta; (NCT03364998, 2017-003201-18, 19096); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1195	NCT03369444	University College, London; A Phase I/II, Open Label,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Multicentre, Ascending Single Dose, Safety Study of a Novel Adeno- Associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B; (NCT03369444, UCL/15/0552); [Last Updated: 16 December 2017].	
1196	NCT03370172	Baxalta now part of Shire, Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire A Global, Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of the Safety and Dose Escalation of BAX 888, an Adeno-Associated Virus Serotype 8 (AAV8) Vector Expressing B-Domain Deleted Factor VIII (BDD-FVIII) in Severe Hemophilia A Subjects Administered a Single Intravenous Infusion; (NCT03370172, 2015-005576-22, 201501); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1197	NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical; Phase 3 Open-Label Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec an AAV Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels =1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions; (NCT03370913, 2017-003215-19, BMN 270-301); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1198	NCT03372993	AryoGen Pharmed Co.; A Post-Marketing, Observational Study in Iran to Determine the Immunogenicity Status in Patients Who Have Received rFVIIa AryoSeven.; (NCT03372993, ARY2016-01); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1199	NCT03376516	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT03376516, WIL-30); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1200	NCT03379974	Nationwide Children's Hospital, The Hospital for Sick Children Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A - is One Non-inferior to the Other and do They Work Additively in Improving Hemostasis?; (NCT03379974, IRB17-00290); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1201	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Single-Center, Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1202	NCT03384277	Zhang Lei, Qilu Hospital of Shandong University, Tianjin First Central Hospital, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Henan Cancer Hospital A Prospective, Randomized, Multicenter Clinical Trial of Acquired Haemophilia A With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab; (NCT03384277, IHBDH-IIT2017006); [Last	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Updated: 8 January 2018].	
1203	NCT03392974	BioMarin Pharmaceutical; Phase 3 Study To Evaluate Efficacy/Safety of Valoctocogene Roxaparvovec an AAV Vector-Mediated Gene Transfer of hFVIII at a Dose of 4E13vg/kg in Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels =1IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions; (NCT03392974, 2017-003573-34, BMN 270-302); [Last Updated: 18 January 2018].	A2
1204	NCT03399149	University Hospital, Grenoble; Systematic Evaluation by an Intensivist of Hematological Malignancy Patients Presenting With Acute Respiratory or Hemodynamic Failure: Impact on Prognosis: A Monocentric Observational Before-after Study; (NCT03399149, 2017-A00411-52, CARE HEMA (38RC16.238)); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1205	NTR2094	Academic Medical Center (AMC); The STIMULATE study: Statins Influence on Minrin Upregulation of von Willebrand factor and factor VIII. - STIMULATE; (NTR2094, 2009-017060-17); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1206	NTR2543	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Optimisation of home treatment in hemophilia; Effects on compliance and quality of life after intervention by a trained hemophilia nurse. - Optimisation of home treatment in hemophilia.; (NTR2543, 2723516 / 2010-097 ,); [Last Updated: 30 April 2017].	A2
1207	NTR2686	University Medical Center Utrecht (UMCU); Home treatment in prophylaxis for haemophilia: A quantitative assessment. - QAHT-study; (NTR2686, 10-269/ C); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1208	NTR2949	Radboud University Nijmegen Medical Centre; The correlation of factor VIII antibodies, measured with different assays, and factor VIII survival in patients with severe haemophilia A. - IMPALA; (NTR2949, NL19146.091.08); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1209	NTR3098	University Medical Center Utrecht (UMCU); Severe Haemophilia: Prophylactic treatment in the 2nd and 3rd decade. -; (NTR3098, U1111-1121-7069); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1210	NTR3240	Academic Center Dentistry Amsterdam (ACTA); The effect of chemotherapeutic agents and mechanical tongue cleaning on morning bad breath. -; (NTR3240, NL34505.018.11); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1211	NTR4121	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia - OPTICLOT; (NTR4121, 34911.07813 / 2013-243); [Last Updated: 12 June 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1212	NTR4548	University Medical Center Utrecht (UMCU); Arthropathy in patients with congenital severe and moderate severe Von Willebrand disease - Willebrand Artropathy Study; (NTR4548, NL38989.041.12); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1213	NTR4561	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Measurement of gait variability in patients with and without hemophilic arthropathy; MOVE study - MOVE study; (NTR4561, MEC-2014-086); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1214	NTR4754	University Medical Center Utrecht (UMCU); The value of ultrasound compared to magnetic resonance imaging in haemophilic arthropathy -; (NTR4754, METC 14-274); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1215	NTR5274	University Medical Center Groningen (UMCG); Hemophilia and Atherosclerotic Plaque Imaging: an exploratory study - MAGICAL study (Magnetic Resonance Imaging of Carotid Arteries in Hemophilia Patients); (NTR5274, NL46624.042.13); [Last Updated: 11 December 2017].	A3
1216	NTR5284	University Medical Center Groningen (UMCG); Medial arterial calcification in patients with haemophilia - MIRACLE; (NTR5284, NL51599.042.14); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1217	NTR5383	Erasmus Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild hemophilia A - DAVID; (NTR5383, NL53686.078.15); [Last Updated: 5 September 2017].	A1
1218	NTR5438	University Medical Center Groningen (UMCG); MRI vessel wall characteristics of peripheral arteries and arterial stiffness in hemophilia patients -; (NTR5438, NL52159.042.15); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1219	NTR6036	Erasmus Medical Center; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions - Little DAVID; (NTR6036, NL57682.078.16); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1220	NTR6769	Van Creveldkliniek - UMC Utrecht; Sports Participation and Injuries in Patients with Haemophilia - SPRAIN; (NTR6769, NL69221.041.17); [Last Updated: 11 December 2017].	A1
1221	PER-058-14	Pfizer Inc.,; AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE PROPHYLAXIS TREATMENT, AND TO CHARACTERIZE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF B-DOMAIN DELETED RECOMBINANT FACTOR VIII ALBUMIN FREE (MOROCTOCOG ALFA [AF-CC]) IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A; (PER-058-14, 3082B2&#8208, 313&#8208, WW (B1831001)); [Last Updated: 8 January	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		2018].	
1222	TCTR20140128002	Apexcela, Co., Ltd.; An open-label prospective study to evaluate the efficacy and safety of a recombinant human Erythropoietin (Hema-Plus) for the management of anemia in patients on peritoneal dialysis; (TCTR20140128002, APXF001-01); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1223	TCTR20170228002	Thai Hematology Society; The safety and efficacy of plasma-derived factor VIII concentrate produced by National Blood Center, Thai Red Cross Society; (TCTR20170228002); [Last Updated: 10 January 2018].	A2
1224	TCTR20170512002	Novo Nordisk; Explorer 5; (TCTR20170512002, U1111-1179-3872); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1225	TCTR20170807003	Apexcela Co., Ltd., Siam Bioscience Co., Ltd. ; A Study to Observe Pure Red Cell Aplasia (PRCA) Occurrence in Patients with Chronic Kidney Disease Who Used Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) at Ramathibodi Hospital; (TCTR20170807003, APXF001-02); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1226	TCTR20170808001	Apexcela Co., Ltd., Siam Bioscience Co., Ltd. ; A Retrospective Study of the Efficacy and Safety of Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) in Patients with Chronic Kidney Disease who continuously used Hema-Plus at Siriraj Hospital; (TCTR20170808001, APXF001-03); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
EU-CTR			
1227	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals; A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving fac; (2004-000219-24, 3082A-101342).	A3
1228	2004-001623-38	Baxter AG; Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated; (2004-001623-38, 060103).	A1
1229	2004-002648-88	Wyeth Pharmaceuticals; In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX); (2004-002648-88, 3090A-101795).	A1
1230	2004-003727-12	Wyeth Pharmaceuticals Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate; (2004-003727-12, 3082A-101711).	A2
1231	2004-004868-69	ZLB Behring LLC; Study of Safety and Efficacy of Anti-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		hemophilic Factor von Willebrand Factor Complex (Humate-P®) Using Individualized Dosing in Pediatric and Adult Surgical Subjects with von Willebrand's Disease; (2004-004868-69, AP7000_1-4002).	
1232	2004-005051-34	Lfb Biotechnologies; Efficacy and safety study of vWF SD-35-DH (WILFACTIN) in children under 6 years of age; (2004-005051-34, 42-73-305 / WIL1-0305).	A1
1233	2005-000347-29	Baxter AG; ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A; (2005-000347-29, 060201).	A1
1234	2005-000720-16	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.; A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII; (2005-000720-16, 3082B2-310-WW).	A1
1235	2005-000891-42	Novo Nordisk A/S; A randomised, open-label, multicentre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recomb; (2005-000891-42, NN1731-1668).	A2
1236	2005-001426-84	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of Wilate in Children < 6 Years of Age with Inherited Von Willebrand Disease; (2005-001426-84, WIL-14).	A1
1237	2005-001579-37	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Clinical Research and Development; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (2005-001579-37, 3082B2-311-WW).	A2
1238	2005-001746-17	Lfb Biotechnologies; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF vWF SD-35-DH (WILFACTIN) IN PATIENTS UNDER LONG TERM PROPHYLAXIS; (2005-001746-17, 42-73-406/ WIL1-0406).	A1
1239	2005-002757-45	Bayer HealthCare LLC/Biological Products; A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment; (2005-002757-45, 11859).	A1
1240	2005-004435-22	Octapharma Ag; Incidence of Inhibitors in Previously Untreated Patients with Severe Heamophilia a Treated with Octanate; (2005-004435-22, AVI-40-3).	A1
1241	2005-005103-41	Anne Mette Hvas; Clot formation and clot stability in	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid; (2005-005103-41, 8200).	
1242	2005-005246-40	Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs; A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe; (2005-005246-40, 3090A1-400-WW).	A1
1243	2005-005650-41	Sesp; A Comparative, Randomized, Open-label, Multi-center Study, of Directly Observed Treatment of Chronic Hepatitis C (DOT) and auto administrated treatment with Copegus® (Ro 20-9963) and Pegasys® (Ro 25; (2005-005650-41, ML19953).	A1
1244	2005-005697-71	Baxalta Innovations GmbH; Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infu; (2005-005697-71, 060402).	A2
1245	2005-005711-17	St. Jude Children's Research Hospital; AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B; (2005-005711-17, AGT4HB).	A1
1246	2005-006186-14	Kedrion; Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previous; (2005-006186-14, KB037).	A1
1247	2006-000663-28	Bio Products Laboratory; An open multi-centre study in patients with von Willebrand Disease to investigate the pharmacokinetics, efficacy and safety of Optivate, a high purity, dual inactivated Factor VIII and Von Willebra; (2006-000663-28, 8VWF01).	A1
1248	2006-000664-85	Bio Products Laboratory; An Open Multi-centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of OPTIVATE®, a High Purity, Dual Inactivated Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrate, in Patients with von Willebrand Di; (2006-000664-85, 8VWF03).	A1
1249	2006-001383-23	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Efficacy, safety and pharmaco-economic assessment of secondary long term prophylaxis with highly purified, standardized, doubly virus inactivated FVIII/VWF concentrates in patients with severe, inh; (2006-001383-23, PROWILL).	A1
1250	2006-002635-24	Grifols Biological Inc; A Study of Immunologic Safety for AlphanateŇ in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2006-002635-24, GBI04-01).	A3

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1251	2006-003148-51	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII; (2006-003148-51, F13CD-1725).	A1
1252	2006-004458-26	Bayer Healthcare LLC; Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY; (2006-004458-26, 12332).	A1
1253	2006-004879-35	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital h; (2006-004879-35, NN1731-1804).	A2
1254	2006-005575-17	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.; An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the , Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (ReFacto AF) in Child; (2006-005575-17, 3082B2-313-WW).	A1
1255	2007-000728-41	Maastro clinic; A phase I/II trial testing nelfinavir, an inhibitor of Akt signaling, in combination with preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer; (2007-000728-41, 06/02-29 jan'07).	A1
1256	2007-003289-16	Tibotec Pharmaceuticals; A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with; (2007-003289-16, TMC435350-TiDP16-C201).	A1
1257	2007-003718-32	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week proph; (2007-003718-32, BAY79-4980/12781).	A1
1258	2007-004017-33	Wyeth Pharmaceuticals France; Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX; (2007-004017-33, 3090X1-4405).	A1
1259	2007-004116-32	Lfb Biotechnologies; Efficacy and Safety Study of Wilfactin Administered by Continuous Infusion in Patients with Severe Von Willebrand Disease Undergoing Major Surgical Procedures; (2007-004116-32, Protocol WIL1-0609).	A1
1260	2007-004371-19	Archemix Corp.; A Phase 2 Pilot Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ARC1779 Injection in Patients with von Willebrand Factor-Related Platelet Function Disorders; (2007-004371-19, ARC1779-004).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1261	2007-004834-18	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RE-COMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY; (2007-004834-18, 060601).	A3
1262	2007-005100-41	Aptevo Europe Limited; Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects with Haemophilia B; (2007-005100-41, IB1001-01).	A1
1263	2007-005344-25	Foundation for Liver Research; High-dose versus standard-dose weight-based ribavirin in combination with peginterferon alfa-2a for patients infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4; (2007-005344-25, HCV 07-01).	A1
1264	2008-000985-21	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compa; (2008-000985-21, Bay14-2222/12800).	A1
1265	2008-001104-23	CSL Behring GmbH; A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A; (2008-001104-23, CSLCT-BIO-07-47).	A1
1266	2008-001563-11	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Tr; (2008-001563-11, GENA-01).	A1
1267	2008-001910-25	Octapharma AG; Pharmacokinetics of WILATE® and Haemate® P in von Willebrand type 3 patients - a prospective, randomised, controlled, open-labelled, 2-arm cross-over study; (2008-001910-25, WIL-21).	A1
1268	2008-002037-67	Grifols Biologicals Inc.; EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404; (2008-002037-67, IG404/1).	A1
1269	2008-002157-21	Novo Nordisk; A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate in Subjects with Haemophilia A; (2008-002157-21, NN7008-3522).	A3
1270	2008-002456-24	Wyeth Research; A Post Authorization Safety Surveillance Study of Xyntha in Usual Care Settings; (2008-002456-24, 3082B2-4418).	A1
1271	2008-003855-65	Baxter Innovations GmbH; FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate effica-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		cy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor; (2008-003855-65, 090701).	
1272	2008-003960-20	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects with Haemophilia A Sub-Trial: Safety and Efficacy; (2008-003960-20, NN7008-3543).	A1
1273	2008-004922-18	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Biostate® in Subjects with Von Willebrand Disease; (2008-004922-18, CSLCT-BIO-08-54).	A1
1274	2008-005709-20	Tibotec Pharmaceuticals; An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily; (2008-005709-20, TMC435350-TiDP16-C202).	A1
1275	2008-005945-46	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A; (2008-005945-46, NN7008-3568).	A2
1276	2008-006424-54	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa; (2008-006424-54, NN7128-1907).	A2
1277	2008-006465-85	Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi; Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated; (2008-006465-85, BENEFIX).	A1
1278	2008-007016-15	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Randomised Study of First Choice Immunotolerance Induction in Patients with Severe Type a Haemophilia with Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison of Induction of Immune Tolerance with Fviii; (2008-007016-15, RES.I.ST. NAÏVE).	A3
1279	2008-007019-33	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Immune Tolerance Induction Study in Patients with Severe Type a Haemophilia with Inhibitor after Failure of a Previous Induction of Immune Tolerance with Fviii Concentrates without Von Willebrand F; (2008-007019-33, RES.I.ST. EXPERIENCED).	A2
1280	2008-007347-13	Baxter Innovations GmbH; Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated pa; (2008-007347-13, 060801).	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1281	2008-007883-41	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency; (2008-007883-41, F13CD-3720(Mentor™2)).	A1
1282	2008-007997-39	Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings; (2008-007997-39, B1831004(3082B2-4432-WW)).	A2
1283	2008-008378-29	CHU de Saint-Etienne; A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction; (2008-008378-29, 0808128).	A2
1284	2008-008435-29	Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; A Non-Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Pediatric Subjects Less Than Twelve Years of Age With Severe Hemophilia; (2008-008435-29, 3082B2-4433-WW).	A1
1285	2008-008436-93	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings; (2008-008436-93, B1831006(3082B2-4434-WW)).	A1
1286	2009-010147-14	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-dem; (2009-010147-14, Bay 14-2222/12948).	A3
1287	2009-010172-21	Elena Santagostino; An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inh; (2009-010172-21, ENJOIH01).	A2
1288	2009-011055-43	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A; (2009-011055-43, GENA-08).	A1
1289	2009-011186-88	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) o en pacientes mínimamente tratados con componentes sanguíneos (MBCTP) al ser expuestos a concentrados de derivados plasmáticos; (2009-011186-88, ABB-09-001).	A1
1290	2009-012149-43	Bayer HealthCare AG; Ensayo aleatorizado, cruzado, abierto, en dos partes, para evaluar la farmacocinética, la	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		eficacia y el perfil de seguridad de FVIII recombinante libre de proteínas plasmáticas formulado con sacaro; (2009-012149-43, BAY81-8973/12954).	
1291	2009-012150-20	Bayer HealthCare AG; A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma; (2009-012150-20, BAY81-8973/14319).	A1
1292	2009-013227-28	Lfb Biotechnologies; A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe; (2009-013227-28, F8VR-0624).	A2
1293	2009-014295-21	Biogen Idec Hemophilia Inc.; B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treat; (2009-014295-21, 998HB102).	A1
1294	2009-015112-18	CSL Behring GmbH; A Phase III, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with Haemophilia A; (2009-015112-18, CSLCT-BIO-08-53).	A1
1295	2009-016029-32	Struttura Semplice Gestione-Org.-Funz. Hub Emofilia; Mechanism of Action and Efficacy of an Alternative Immunotolerance Regimen Based on Modulation of Immune Responses: A New Chance for Haemophilia Patients with Refractory Inhibitors ?; (2009-016029-32, ITI-CE-PR).	A2
1296	2009-016383-36	Novo Nordisk; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients with Haemophilia A; (2009-016383-36, NN7008-3545).	A1
1297	2009-016719-39	Baxter Innovations GmbH; IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors i; (2009-016719-39, 050901).	A1
1298	2009-016720-31	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX; (2009-016720-31, 250901).	A1
1299	2009-017060-17	Academic Medical Center; STIMULATE study: Statins influence on Minrin upregulation of von Willebrand factor and factor VIII; (2009-017060-17, STIMULATE1.0).	A2
1300	2009-017301-11	CSL Behring GmbH; An Open-Label, Multi-Centre Extension Study to Assess the Efficacy and Safety of Bi-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		ostate® in Paediatric, Adolescent, and Adult Subjects with Von Willebrand Disease who Completed Clinical Studies C; (2009-017301-11, CSLCT-BIO-09-64).	
1301	2009-017753-34	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicentre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with von Willebrand Disease; (2009-017753-34, CSLCT-BIO-08-52).	A1
1302	2010-018477-38	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2010-018477-38, CSL654_2001).	A1
1303	2010-018644-14	Octapharma AG; Prospective Clinical Study in Children with Severe Haemophilia a to Investigate Clinical Efficacy, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Safety of Human-Cl Rhfviii; (2010-018644-14, GENA-03).	A1
1304	2010-020113-85	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune To; (2010-020113-85, CSLCT-BIO-l0-67).	A2
1305	2010-020224-22	PTC Therapeutics Inc; A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (2010-020224-22, PTC124-GD-011-HEM).	A2
1306	2010-020558-33	Biogen Idec Hemophilia Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in; (2010-020558-33, 997HA301).	A1
1307	2010-021162-30	Octapharma AG; Prospective, Open-Label, Multi-Center, Phase III Clinical Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Human Factor VWF/VIII Concentrate (Wilate®) In Subjects With Inherited Von Willebrand Disea; (2010-021162-30, Wil-24).	A1
1308	2010-021781-29	Bayer HealthCare AG; A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy; (2010-021781-29, BAY81-8973/13400).	A1
1309	2010-022726-33	Baxter Innovations GmbH; BAX326 (recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level 1- 2%) Hemo; (2010-022726-33, 251001).	A1
1310	2010-023069-24	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacoki-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		netics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Ha; (2010-023069-24 - NN7999-3747).	
1311	2010-023070-40	Novo Nordisk A/S; An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B; (2010-023070-40, NN7999-3773).	A1
1312	2010-023072-17	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B; (2010-023072-17, NN7999-3775).	A1
1313	2010-023242-69	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01; (2010-023242-69, GENA-11).	A1
1314	2010-023666-46	Lfb Biotechnologies; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES; (2010-023666-46, F8VR-1006).	A2
1315	2010-023803-92	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors; (2010-023803-92, NN1731-3562).	A2
1316	2010-023921-39	Novo Nordisk A/S; Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A; (2010-023921-39, NN7008-3893).	A2
1317	2010-024108-84	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3 CLINICAL STUDY TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND EFFICACY OF rVWF:rFVIII and rVWF IN THE TREATMENT OF BLEEDING EPISODES IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH VON WILLEBRAND DISEASE; (2010-024108-84, 071001).	A1
1318	2010-024190-39	Aptevo Europe Limited; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects with Hemophilia B; (2010-024190-39, IB1001-02).	A1
1319	2011-000181-34	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (2011-000181-34, OBI-1-301).	A1
1320	2011-000323-33	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequenti; (2011-000323-33, BAY86-6150,IMPACT15534).	A2
1321	2011-000410-18	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS; (2011-000410-18, 061002).	
1322	2011-000413-39	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level; (2011-000413-39, 251002).	A1
1323	2011-000520-15	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York NY 10017; A Multicenter, Open Label Study to Compare on Demand Treatment to a Prophylaxis Regimen of Nonacog Alfa (Benefix) in Subjects with Moderately Severe to Severe Hemophilia B (Fix:C ≤2%); (2011-000520-15, B1821010).	A1
1324	2011-000826-31	Novo Nordisk; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156- 0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B; (2011-000826-31, NN7999-3774).	A1
1325	2011-001033-16	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A; (2011-001033-16, NN7008-3809).	A1
1326	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemoph; (2011-001142-15, NN7088-3859).	A1
1327	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A; (2011-001144-30, NN7088-3860).	A2
1328	2011-001785-17	Octapharma AG; Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII; (2011-001785-17, GENA-13).	A1
1329	2011-001899-18	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (2011-001899-18, OBI-1-302).	A2
1330	2011-002393-23	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog; (2011-002393-23, CSL627_1001).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1331	2011-002415-28	CSL Behring GmbH; A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2011-002415-28, CSL654_3001).	A1
1332	2011-002437-19	Baxter Innovations GmbH; Bax326 (Recombinant Factor Ix): A Phase 2/3 Prospective, Uncontrolled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity in Previously Treated Pediatric Patients W; (2011-002437-19, 251101).	A1
1333	2011-003072-37	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episode; (2011-003072-37, 8HA01EXT).	A1
1334	2011-003073-28	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episod; (2011-003073-28, 8HA02PED).	A1
1335	2011-003075-11	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes i; (2011-003075-11, 9HB01EXT).	A1
1336	2011-003076-36	Biogen Idec Research Ltd; Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in; (2011-003076-36, 9HB02PED).	A2
1337	2011-005210-11	Bayer AG; A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A; (2011-005210-11, BAY94-9027/13024).	A1
1338	2011-006032-23	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children; (2011-006032-23, CSL654_3002).	A1
1339	2011-006294-26	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3, Prospective, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Activated FVII BI (rFVIIa BI) in the Treatment of Acute Bleeding Episodes per an On-demand Regime; (2011-006294-26, 021101).	A2
1340	2012-001039-30	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administra-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		tion of Betain; (2012-001039-30, BetHäm2012).	
1341	2012-001309-26	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors; (2012-001309-26, CSL689_2001).	A2
1342	2012-001336-65	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A; (2012-001336-65, CSL627_3002).	A1
1343	2012-001445-40	Green Cross Corporation; Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2012-001445-40, GreenGeneF_P3).	A2
1344	2012-001669-34	Med. Univ. Wien Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie; Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavor of Factor VIII; (2012-001669-34).	A3
1345	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A; (2012-001711-23, NN7088-3885).	A1
1346	2012-002554-23	Octapharma Ag; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A; (2012-002554-23, GENA-05).	A1
1347	2012-003280-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n; (2012-003280-22, AI452-032).	A1
1348	2012-003387-43	Gilead Sciences Inc.; A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects; (2012-003387-43, GS-US-337-0102).	A1
1349	2012-003450-92	Instituto Grifols S.A.; Evaluation of the Pharmacokinetic Profile, Clinical Efficacy and Safety of the Von Willebrand Factor Contained in Fanhdi® (Double-Inactivated Human Anti-Hemophilic Factor) in Pediatric Patients Wit; (2012-003450-92, IG1005).	A1
1350	2012-003463-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		or Moderate Hemophilia or Patients who; (2012-003463-22, AI452-030).	
1351	2012-003599-38	Baxter Innovations GmbH; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previo; (2012-003599-38, 261201).	A1
1352	2012-004434-42	Bayer AG; A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated chi; (2012-004434-42, BAY94-9027/15912).	A1
1353	2012-004606-10	Bio Products Laboratory Limited (Bpl); Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A; (2012-004606-10, 8VWF07).	A1
1354	2012-004867-38	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and; (2012-004867-38, NN7999-3895).	A1
1355	2012-005489-37	CSL Behring GmbH; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2012-005489-37, CSL654_3003).	A1
1356	2013-000909-24	Erasmus MC; "OPTI-CLOT": Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia; (2013-000909-24, 201302-OPTICLOT).	A2
1357	2013-001081-42	Hannover Medical School; Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study; (2013-001081-42, HepNet-aHCV-IV).	A1
1358	2013-001359-11	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (2013-001359-11, 261204).	A2
1359	2013-001556-35	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe hae; (2013-001556-35, GENA-21).	A1
1360	2013-002236-24	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (2013-002236-24, 261302).	
1361	2013-002686-19	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS; (2013-002686-19, HIPS-2013).	A1
1362	2013-002897-30	Gilead Sciences Inc.; A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency; (2013-002897-30, GS-US-334-0154).	A1
1363	2013-003013-18	Biogen Idec Research Ltd; A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With S; (2013-003013-18, 997HA307).	A1
1364	2013-003240-23	St. James' Hospital; PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial); (2013-003240-23, 967908487).	A2
1365	2013-003262-13	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A; (2013-003262-13, CSL627_3001).	A1
1366	2013-003305-25	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multi-centre Post-marketing Study to Assess the Efficacy and Safety of Voncento® in Subjects with Von Willebrand Disease; (2013-003305-25, CSLCT-BIO-12-83).	A1
1367	2013-003629-27	Bioverativ Therapeutic Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously U; (2013-003629-27, 998HB303).	A2
1368	2013-003742-16	Cangene Europe Limited; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B; (2013-003742-16, IB1001-04).	A1
1369	2013-003997-28	Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII; (2013-003997-28, GENA-15).	A1
1370	2013-004025-88	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety a; (2013-004025-88, NN7088-3908).	A1
1371	2013-004383-62	Green Cross Corporation; An open label Safety and Effi-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		cacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2013-004383-62, GreenGene™F_E_P3).	
1372	2013-004779-11	rEVO Biologics Inc.; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients with Inhibitors to Factor VIII or IX; (2013-004779-11, RB-FVIIa-006-13).	A2
1373	2013-005512-10	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previous; (2013-005512-10, 997HA306).	A1
1374	2013-005579-42	uniQure biopharma B.V.; A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX); (2013-005579-42, CT-AMT-060-01).	A1
1375	2014-000742-30	Baxter Innovations GmbH; A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated p; (2014-000742-30, 261202).	A1
1376	2014-001245-24	Gilead Sciences Inc.; An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p; (2014-001245-24, GS-US-337-1118).	A1
1377	2014-001362-10	Bayer HealthCare AG; Routine prophylaxis treatment versus On-demand treatment for Children with severe Hemophilia A: comparison of all bleeding events in Chinese Hemophilia patients; (2014-001362-10, BAY14-2222/16287).	A1
1378	2014-002121-35	Gilead Sciences Inc.; A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni; (2014-002121-35, GS-US-337-1406).	A1
1379	2014-002356-27	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co.; A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo; (2014-002356-27, 5172-065).	A2
1380	2014-002986-30	Octapharma Ag; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of personalized prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(2014-002986-30, GENA-21b).	
1381	2014-003575-38	Baxalta Innovations GmbH; A PHASE 3 PROSPECTIVE, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF rVWF WITH OR WITHOUT ADVATE IN ELECTIVE SURGICAL PROCEDURES IN SUBJECTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE; (2014-003575-38, 071101).	A1
1382	2014-003880-38	BioMarin Pharmaceutical Inc.; A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A; (2014-003880-38, 270-201).	A2
1383	2014-004106-15	Wyeth Pharmaceutical Co. Ltd; An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with Xyntha (B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) in Chinese Subjects with Hemophilia A; (2014-004106-15, 3082B2-3316).	A2
1384	2014-004155-32	Wyeth Research; An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B; (2014-004155-32, 3090A1-301).	A1
1385	2014-004156-65	Wyeth Pharmaceutical Co Ltd.; An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B; (2014-004156-65, 3090A1-3305).	A1
1386	2014-004735-39	Nki-Avl; Phase II Study of cisplatin and everolimus in patients with metastatic or unresectable neuroendocrine carcinomas (NEC) of extrapulmonary origin; (2014-004735-39, M14NEC).	A1
1387	2014-005253-39	Bayer HealthCare AG; A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated He; (2014-005253-39, BAY14-2222/12684).	A1
1388	2014-005401-20	CSL Limited; An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Patients With von Willebrand's Disease (VWD); (2014-005401-20, CSLCT-BIO-03-97).	A1
1389	2014-005435-14	Erasmus University Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A; (2014-005435-14, 104616).	A1
1390	2014-005477-37	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophy-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		laxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi; (2014-005477-37, 261303).	
1391	2015-000690-13	Gilead Sciences Inc.; A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection; (2015-000690-13, GS-US-337-1463).	A1
1392	2015-000958-38	LFB USA Inc.; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients from birth to <12 years old with Inhibit; (2015-000958-38, LFB-FVIIa-007-14).	A2
1393	2015-001395-21	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC; (2015-001395-21, ALN-AT3SC-002).	A2
1394	2015-001486-67	Dimension Therapeutics Inc.; A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (2015-001486-67, 101HEMB01).	A1
1395	2015-001919-13	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic testing of saliva samples from patients with ≥5 exposure days to rFVIIa analogue in the adept™2 trial. Bio-specimen research study; (2015-001919-13, NN1731-4214).	A2
1396	2015-002136-40	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 ye; (2015-002136-40, 261203).	A1
1397	2015-002661-36	Belfast Health and Social Care Trust; Single centre randomised controlled trial to assess the effect of the addition of twenty-four hours of oral tranexamic acid postoperatively to a single intra-operative intravenous dose of tranexam; (2015-002661-36, 15039DB-SW).	A2
1398	2015-003027-61	Pfizer Inc.; An open-label, single dose pharmacokinetic study of BeneFIX (nonacog alfa, recombinant factor IX) in male Chinese subjects with haemophilia B; (2015-003027-61, B1821048).	A1
1399	2015-003685-88	Pfizer Inc.; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (moroctocog Alfa (af-cc), Recombinant Factor VIII) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (2015-003685-88, B1831082).	A2
1400	2015-005040-33	Pfizer Inc.; An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Xyntha (moroctocog-alfa (af-cc), Recombinant FVIII) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care; (2015-005040-33, B1831083).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1401	2015-005327-63	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pe; (2015-005327-63, NN7088-4033).	A2
1402	2015-005521-39	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VI; (2015-005521-39, 241502).	A2
1403	2015-005524-26	Grifols Biologicals Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIIIIVWF Alphanate® in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemoph; (2015-005524-26, GBI1406).	A2
1404	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients; (2016-000072-17, BH30071).	A1
1405	2016-000073-21	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Weekly Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia a Pedia; (2016-000073-21, BH29992).	A6
1406	2016-000510-30	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors; (2016-000510-30, NN7415-4310).	A2
1407	2016-000614-29	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors; (2016-000614-29, NN7415-4255).	A2
1408	2016-000765-22	Pfizer Inc.; An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settin; (2016-000765-22, B1821052).	A1
1409	2016-000925-38	University College London (UCL); GO-8: Gene therapy for haemophilia A using a novel serotype 8 capsid pseudotyped adeno-associated viral vector encoding Factor VIII-V3; (2016-000925-38, UCL13/0076).	A2
1410	2016-001094-33	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Multicenter, Open-Label, Phase Iii Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks (Q4w) in Patients with Hemophilia A;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		(2016-001094-33, BO39182).	
1411	2016-001464-11	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX; (2016-001464-11, ALN-AT3SC-004).	A1
1412	2016-001477-33	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label Clinical Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of rVWF with or without ADVATE in the Treatment and Control of Bleed; (2016-001477-33, 071102).	A1
1413	2016-001478-14	Baxalta Innovations GmbH; A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN-LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE; (2016-001478-14, 071301).	A1
1414	2016-001875-57	Erasmus University Medical Center Rotterdam; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions; (2016-001875-57, 106524).	A1
1415	2016-001885-27	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York NY 10017; A Multicenter, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous or Intravenous Pf-06741086 in Subject; (2016-001885-27, B7841002).	A2
1416	2016-002396-99	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A; (2016-002396-99, NN7170-4213).	A2
1417	2016-003681-34	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (2016-003681-34, WIL-27).	A2
1418	2016-003821-40	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial; (2016-003821-40, NN7170-4345).	A2
1419	2016-004087-19	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing a; (2016-004087-19, ALN-AT3SC-009).	A2
1420	2016-004366-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter Phase Iiib Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia a Patients with Inhibitors; (2016-004366-25, MO39129).	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1421	2017-000065-73	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ); A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIIIFc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Faile; (2017-000065-73, Sobi.Elocta-003).	A2
1422	2017-000373-36	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Efficacy of rFVIIIFc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects with Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment; (2017-000373-36, 997HA402).	A2
1423	2017-000403-24	Hannover Medical School; HepNet pilot trial: Multicenter trial for the treatment of chronic hepatitis E with sofosbuvir (SofE); (2017-000403-24, HepNet-SofE).	A1
PharmNet.Bund			
1424	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals; A multicenter study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital hemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy (2004-000219-24).	A3
1425	2004-003727-12	Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) (2004-003727-12).	A2
1426	2005-000720-16	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; A Randomized Two-way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) With a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A (2005-000720-16).	A1
1427	2006-005575-17	Wyeth Pharmaceuticals Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (Moroctocog alfa [AF-CC]) in Children With Hemophilia A (2006-005575-17).	A1
1428	2007-003718-32	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A (2007-003718-32).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1429	2007-004834-18	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY (2007-004834-18).	A3
1430	2008-001563-11	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ; (2008-001563-11).	A1
1431	2008-003960-20	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects withHaemophilia ASub-Trial:Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding during Surgical Procedures in Subjects with Haemophilia A (2008-003960-20).	A1
1432	2008-005945-46	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A (2008-005945-46).	A2
1433	2008-007997-39	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings (2008-007997-39).	A2
1434	2008-008436-93	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings (2008-008436-93).	A1
1435	2009-010147-14	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy (2009-010147-14).	A3
1436	2009-010172-21	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico; An Investigator-initiated study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors (2009-010172-21).	A2
1437	2009-011055-43	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A (2009-011055-43).	A1
1438	2009-011186-88	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomised, Open Label, Clinical Trial (2009-011186-88).	
1439	2009-012149-43	Bayer HealthCare AG; A two part randomized, cross-over, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety profile of plasma-protein free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated subjects with severe hemophilia A under prophylaxis therapy. ; (2009-012149-43).	A1
1440	2010-018644-14	Octapharma AG; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII (2010-018644-14).	A1
1441	2010-020113-85	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia A (<=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors). ; (2010-020113-85).	A2
1442	2010-020558-33	Biogen Idec Hemophilia, Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A (2010-020558-33).	A1
1443	2010-023242-69	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01; (2010-023242-69).	A1
1444	2011-000181-34	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies (2011-000181-34).	A1
1445	2011-000323-33	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual crossover design compared with one	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150. ; (2011-000323-33).	
1446	2011-000410-18	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A (2011-000410-18).	A1
1447	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A (2011-001142-15).	A1
1448	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A (2011-001144-30).	A2
1449	2011-002393-23	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN Octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study (2011-002393-23).	A1
1450	2011-003072-37	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A (2011-003072-37).	A1
1451	2011-005210-11	Bayer HealthCare AG; A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (2011-005210-11).	A1
1452	2012-001039-30	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain - BetHäm2012: Monozentrische, einfach verblindete, randomisierte, 2- armige, placebokontrollierte Cross-over Studie zur Untersuchung der Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie A unter Einnahme von Betain (2012-001039-30).	A2
1453	2012-001309-26	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors. ; (2012-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		001309-26).	
1454	2012-001336-65	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A (2012-001336-65).	A1
1455	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A (2012-001711-23).	A1
1456	2012-002554-23	OCTAPHARMA AG; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A; (2012-002554-23).	A1
1457	2012-003280-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment naïve genotypes 1, 2, 3 or 4 in subjects co-infected with HIV.Revised Protocol 01 - Incorporates Administrative Letter 01, Amendment 02+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific(version 1.0, dated 15-Apr-2013) (2012-003280-22).	A1
1458	2012-003599-38	Baxter Innovations GmbH; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A (2012-003599-38).	A1
1459	2012-004606-10	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED (BPL); Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A. ; (2012-004606-10).	A1
1460	2013-001359-11	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures (2013-001359-11).	A2
1461	2013-001556-35	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A (2013-001556-35).	A1
1462	2013-002236-24	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylatedRecombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis	A1

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
		of Bleeding inPreviously Treated Patients with Severe Hemophilia A (2013-002236-24).	
1463	2013-003262-13	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A (2013-003262-13).	A1
1464	2013-003997-28	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) - to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII (2013-003997-28).	A1
1465	2013-004025-88	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia AAn open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A (2013-004025-88).	A1
1466	2013-005512-10	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A; (2013-005512-10).	A1
1467	2014-002356-27	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., United States; A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blood Disorders with and without HIV Co-Infection (2014-002356-27).	A2
1468	2014-005477-37	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe Hemophilia A (2014-005477-37).	A1
1469	2015-002136-40	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) (2015-002136-40).	A1
1470	2015-005327-63	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A (2015-005327-63).	A2

#	Studiennummer	Zitat	Auschlussgrund
1471	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL,PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THEEFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICSOF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NOPROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTSWITHOUT INHIBITORS; (2016-000072-17).	A1
1472	2016-000073-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS (2016-000073-21).	A6
1473	2016-002396-99	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A (2016-002396-99).	A2
1474	2016-003821-40	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial; (2016-003821-40).	A2
1475	2016-004366-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS (2016-004366-25).	A6
1476	2017-000065-73	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ); A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIIIFc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies; (2017-000065-73).	A2

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	548	545	3
WHO ICTRP	680	674	6
EU-CTR	198	196	2
PharmNet.Bund	54	53	1
Summe	Σ=1480	Σ=1468	Σ=12

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT00000582	National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors; (NCT00000582, 302); [Last Updated: April 27, 2012].	A2
2	NCT00000705	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia; (NCT00000705, ACTG 017, 10993); [Last Updated: August 5, 2014].	A2
3	NCT00001104	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Study of Zidovudine in HIV-Infected Patients Who Have Hemophilia; (NCT00001104, ACTG 036, 11012); [Last Updated: March 16, 2012].	A2
4	NCT00002276	University of Pittsburgh, NIH AIDS Clinical Trials Information Service; The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia; (NCT00002276, 044A); [Last Updated: June 24, 2005].	A2
5	NCT00002386	Merck Sharp & Dohme Corp., NIH AIDS Clinical Trials Information Service; Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia; (NCT00002386, 246J, 065-00); [Last Updated: June 24, 2005].	A2
6	NCT00005304	Baylor College of Medicine, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs; (NCT00005304, 3005, R01HL037951); [Last Updated: December 10, 2015].	A1
7	NCT00005305	University of North Carolina Chapel Hill, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs; (NCT00005305, 3006, R01HL037974); [Last Updated: June 14, 2016].	A1
8	NCT00005309	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs; (NCT00005309, 3012, R01HL043512); [Last Updated: February 9, 2016].	A2
9	NCT00005518	National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors; (NCT00005518, 5038, R01HL061937); [Last Updated:	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		May 13, 2016].	
10	NCT00007371	University of North Carolina Chapel Hill, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings; (NCT00007371, 954, R01HL064817); [Last Updated: September 26, 2016].	A2
11	NCT00037544	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A; (NCT00037544, 3082B1-306); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
12	NCT00037557	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B; (NCT00037557, 3090A1-301); [Last Updated: December 27, 2007].	A1
13	NCT00038909	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A; (NCT00038909, 3082A1-302); [Last Updated: February 8, 2013].	A1
14	NCT00038935	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A; (NCT00038935, 3082B1-305); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
15	NCT00055341	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV; (NCT00055341, 1R01AI049508-01, 5R01AI049508-02); [Last Updated: July 30, 2008].	A2
16	NCT00076557	Avigen, Stanford University, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, University of Washington, The University of Texas Health Science Center Houston, University of Campinas Brazil, Christian Medical College Vellore India, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia; Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B; (NCT00076557, BB IND 9398); [Last Updated: April 4, 2007].	A1
17	NCT00092976	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery; (NCT00092976, 3082A2-401); [Last Updated: December 28, 2007].	A2
18	NCT00093171	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B; (NCT00093171, 3090A1-302); [Last Updated: August 21, 2009].	A1
19	NCT00093210	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B; (NCT00093210,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		3090A1-304); [Last Updated: December 5, 2007].	
20	NCT00108758	Novo Nordisk A/S; Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia; (NCT00108758, F7HAEM-1505); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
21	NCT00108797	Novo Nordisk A/S; Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds; (NCT00108797, F7HAEM-2068); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
22	NCT00139828	Sanquin; Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® (Human Coagulation Factor IX); (NCT00139828, KB2000.03); [Last Updated: August 30, 2007].	A1
23	NCT00141843	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A; (NCT00141843, 3082B2-310); [Last Updated: April 22, 2008].	A1
24	NCT00151385	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A; (NCT00151385, 3082A-101342); [Last Updated: June 28, 2012].	A2
25	NCT00156520	University of Rochester; Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis; (NCT00156520, 10504); [Last Updated: April 12, 2010].	A1
26	NCT00157040	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A; (NCT00157040, 060101); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
27	NCT00157053	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901; (NCT00157053, 060102); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
28	NCT00157105	Baxalta now part of Shire, Shire; Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery; (NCT00157105, 069902); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
29	NCT00157157	Baxalta now part of Shire, Shire; Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients; (NCT00157157, 060103); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
30	NCT00162019	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients; (NCT00162019, 040201); [Last	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Updated: October 23, 2017].	
31	NCT00166309	Skane University Hospital; The FEIBA NovoSeven Comparative Study; (NCT00166309, FENOC); [Last Updated: April 19, 2007].	A3
32	NCT00166387	Skane University Hospital; Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS); (NCT00166387, HIGS); [Last Updated: March 26, 2014].	A2
33	NCT00167973	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use; (NCT00167973, 3090A-101039); [Last Updated: May 26, 2010].	A1
34	NCT00168051	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A; (NCT00168051, 3082A-101711/3082A1-900); [Last Updated: February 8, 2013].	A2
35	NCT00168090	CSL Behring; Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD); (NCT00168090, AP7000/1-4002); [Last Updated: February 11, 2011].	A1
36	NCT00178607	The University of Texas Health Science Center Houston; Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia; (NCT00178607, Inhibitors); [Last Updated: May 12, 2016].	A2
37	NCT00189982	Baxalta now part of Shire, Shire; Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101; (NCT00189982, 060401); [Last Updated: October 23, 2017].	A3
38	NCT00195221	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B; (NCT00195221, 3090A-101657); [Last Updated: December 5, 2007].	A1
39	NCT00195442	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance; (NCT00195442, 3082A-100690); [Last Updated: February 11, 2011].	A1
40	NCT00207597	Centers for Disease Control and Prevention; Joint Outcome Study; (NCT00207597, CDC-NCBDDD-1455, U27/CCU812106); [Last Updated: September 21, 2005].	A3
41	NCT00212459	New York Presbyterian Hospital; The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs; (NCT00212459, Bleeding Logs); [Last Updated: March 27, 2013].	A2
42	NCT00212472	New York Presbyterian Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust; Interna-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tional Immune Tolerance Study; (NCT00212472, ITI); [Last Updated: December 7, 2009].	
43	NCT00213473	University Hospital Rouen; Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study; (NCT00213473, 2001/001/HP); [Last Updated: June 18, 2013].	A1
44	NCT00214734	Baxalta now part of Shire, Baxter BioScience, Shire; ADVATE Post Authorization Safety Surveillance; (NCT00214734, ADVATE PASS); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
45	NCT00231751	Skane University Hospital; The Malmö International Brother Study (MIBS); (NCT00231751, MIBS); [Last Updated: October 4, 2005].	A3
46	NCT00236301	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, French Health Products Safety Agency, FRM, Solvay Pharmaceuticals; Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers; (NCT00236301, P021204); [Last Updated: January 17, 2008].	A1
47	NCT00243386	Baxalta now part of Shire, Shire; Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A; (NCT00243386, 060201); [Last Updated: November 20, 2017].	A1
48	NCT00243659	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (NCT00243659, 3082B2-311); [Last Updated: June 3, 2011].	A2
49	NCT00244114	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients; (NCT00244114, 3090A1-900, B1821003; 3090A-101795); [Last Updated: February 18, 2013].	A1
50	NCT00245245	Octagen Corporation, Biomeasure Inc Ipsen Group; Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII; (NCT00245245, OBI-1 - 201, NIH Grant 2R44 HL064497-02); [Last Updated: October 4, 2007].	A2
51	NCT00245297	Recoly N.V.; Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes; (NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1); [Last Updated: October 16, 2007].	A1
52	NCT00253669	Sidney Kimmel Comprehensive Cancer Center, National Cancer Institute (NCI), North American Brain Tumor Consortium; Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Newly Diagnosed Gliomas; (NCT00253669, NABTT-0307 CDR0000441111, U01CA062475, NABTT-0307, JHOC-NABTT-0307); [Last Updated: May 28, 2012].	
53	NCT00279578	University of Aarhus; Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT00279578, 20050184); [Last Updated: November 16, 2006].	A3
54	NCT00281333	Sheba Medical Center; The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients; (NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL); [Last Updated: August 30, 2011].	A2
55	NCT00284193	Sheba Medical Center; Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII; (NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL); [Last Updated: July 27, 2012].	A2
56	NCT00289536	Baxalta now part of Shire, Shire; Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A; (NCT00289536, 060403); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
57	NCT00306670	Georgetown University, Genentech Inc.; Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A; (NCT00306670, U2688); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
58	NCT00323856	Grifols Biologicals Inc.; Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00323856, GBI 04-01); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
59	NCT00324493	Christian Medical College Vellore India; Musculoskeletal Function in Hemophilia; (NCT00324493, MUSFIH2004); [Last Updated: November 30, 2006].	A1
60	NCT00331006	New England Research Institutes, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Genentech Inc.; Rituximab to Treat Severe Hemophilia A; (NCT00331006, 374, U01HL072268, U01HL072274, U01HL072290, U01HL072033, U01HL072291, U01HL072248, U01HL072355, U01HL072283, U01HL072346, U01HL072331); [Last Updated: June 11, 2013].	A2
61	NCT00340548	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3); (NCT00340548, 999902173, 02-C-N173); [Last Updated: November 17, 2017].	A1
62	NCT00341705	National Cancer Institute (NCI), Multicenter Hemophilia Cohort Study, National Institutes of Health Clinical Center (CC); The Second Multicenter Hemophilia Co-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		hort Study; (NCT00341705, 999901170, 01-C-N170); [Last Updated: July 2, 2017].	
63	NCT00344435	National Cancer Institute (NCI), National Institutes of Health Clinical Center (CC); Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors; (NCT00344435, 999905160, 05-C-N160); [Last Updated: October 6, 2017].	A2
64	NCT00357656	Baxalta now part of Shire, Shire; Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery; (NCT00357656, 060402); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
65	NCT00364182	Pfizer; Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B; (NCT00364182, 3090A1-400, B1821002); [Last Updated: October 4, 2011].	A1
66	NCT00375323	Medical University of Vienna; Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation; (NCT00375323, NovoSeven 1); [Last Updated: April 20, 2007].	A2
67	NCT00387192	Bio Products Laboratory; A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease; (NCT00387192, 8VWF01); [Last Updated: March 3, 2010].	A1
68	NCT00404300	Bio Products Laboratory; Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery; (NCT00404300, 8VWF03); [Last Updated: March 3, 2010].	A1
69	NCT00423059	Yonsei University; Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy; (NCT00423059, koh01); [Last Updated: March 13, 2007].	A1
70	NCT00475072	Hoffmann-La Roche; A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C; (NCT00475072, ML16814); [Last Updated: November 1, 2016].	A2
71	NCT00484185	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B; (NCT00484185, 3090X1-4403, B1821005); [Last Updated: August 12, 2013].	A1
72	NCT00486278	Novo Nordisk A/S; Haemophilia Patients With Inhibitors Being Treated for Acute Joint Bleeds; (NCT00486278, NN1731-1804, 2006-004879-35, CTI-080612); [Last Updated: March 7, 2017].	A2
73	NCT00507520	University of Toronto; Almond Dose Response Study; (NCT00507520, REB 235U, U of T Protocol #6440); [Last Updated: July 26, 2007].	A1
74	NCT00511355	Merck Sharp & Dohme Corp.; Effects on Hemostasis, Lipids, Carbohydrate Metabolism, Adrenal & Thyroid Function of the Combined Oral Contraceptive NOMAC-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		E2 Compared to a COC Containing LNG-EE (292004)(COMPLETED)(P05764); (NCT00511355, P05764, Organon Protocol No. 292004); [Last Updated: April 10, 2017].	
75	NCT00515710	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia; LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B; (NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01); [Last Updated: October 5, 2017].	A1
76	NCT00518544	Samsung Medical Center; Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions; (NCT00518544, CRS107-17-1); [Last Updated: August 20, 2007].	A1
77	NCT00543439	Pfizer; Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII; (NCT00543439, 3082B2-313, B1831001, 2006-005575-17); [Last Updated: January 18, 2018].	A1
78	NCT00554632	University of Vermont, University of Vermont Medical Center; Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study; (NCT00554632, 03-168); [Last Updated: November 7, 2007].	A1
79	NCT00555555	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients; (NCT00555555, GBI 07-03); [Last Updated: January 24, 2017].	A1
80	NCT00571584	Novo Nordisk A/S; High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors; (NCT00571584, F7HEAM-1510); [Last Updated: January 12, 2017].	A1
81	NCT00573118	Tel-Aviv Sourasky Medical Center; Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity; (NCT00573118, FactorVIII); [Last Updated: December 13, 2007].	A1
82	NCT00580424	University of Vermont; The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots; (NCT00580424, 08-002); [Last Updated: June 28, 2010].	A1
83	NCT00581126	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B; (NCT00581126, 3090A-100932); [Last Updated: December 27, 2007].	A1
84	NCT00581438	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain; (NCT00581438, 3082A-102378); [Last Updated: December 27, 2007].	A3
85	NCT00586521	Bayer; BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Improvement (Adults); (NCT00586521, 11859, 2005-002757-45); [Last Updated: November 3, 2014].	
86	NCT00606060	Bayer; BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries; (NCT00606060, 11486); [Last Updated: April 13, 2010].	A2
87	NCT00612196	ThromboGenics, BioInvent International AB; A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers; (NCT00612196, TB-402-001); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
88	NCT00612417	ThromboGenics, BioInvent International AB; Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402; (NCT00612417, TB-402-002); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
89	NCT00618579	ThromboGenics, BioInvent International AB; Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin; (NCT00618579, TB-402-003); [Last Updated: April 7, 2014].	A1
90	NCT00621673	Bayer; Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00621673, 12112); [Last Updated: December 18, 2014].	A2
91	NCT00623480	Bayer; Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment; (NCT00623480, 12800, 2008-000985-21); [Last Updated: November 17, 2014].	A1
92	NCT00623727	Bayer; BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00623727, 12781, 2007-003718-32); [Last Updated: July 15, 2013].	A1
93	NCT00629837	Bayer; Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980; (NCT00629837, 11876, LipLong); [Last Updated: November 18, 2014].	A2
94	NCT00632814	Bayer; Russian Kogenate Pediatric Study; (NCT00632814, 12684, 2014-005253-39); [Last Updated: July 1, 2015].	A1
95	NCT00638001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy; (NCT00638001, READ-LOBET-01); [Last Updated: July 11, 2014].	A1
96	NCT00640289	Children's Hospital of Orange County, CSL Behring; Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate; (NCT00640289, BB-IND5986); [Last Updated: February 11, 2015].	A2
97	NCT00651846	Bayer; Investigate Impact of Yasmin vs Microgynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women; (NCT00651846, 91270, 307286); [Last Updated: De-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		cember 30, 2014].	
98	NCT00666406	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00666406, 060601); [Last Updated: November 22, 2017].	A3
99	NCT00697320	Novo Nordisk A/S; Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany; (NCT00697320, F7HAEM-1921); [Last Updated: December 7, 2016].	A2
100	NCT00703911	Novo Nordisk A/S; Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors; (NCT00703911, F7HAEM-3507); [Last Updated: January 11, 2017].	A2
101	NCT00707772	Baqiyatallah Medical Sciences University, Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tehran Hepatitis Center, Guilan Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences; Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection; (NCT00707772, BRCGL-07-03); [Last Updated: September 17, 2009].	A1
102	NCT00710619	Novo Nordisk A/S; Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX; (NCT00710619, F7HAEM-1965); [Last Updated: November 17, 2016].	A2
103	NCT00716716	Bioverativ Therapeutics Inc., Syntonix Pharmaceuticals Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients; (NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001); [Last Updated: February 28, 2017].	A1
104	NCT00717626	The Hospital for Sick Children; Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A; (NCT00717626, 1000012140); [Last Updated: December 19, 2013].	A1
105	NCT00749476	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX; (NCT00749476, 3090X1-4405); [Last Updated: June 8, 2011].	A1
106	NCT00759655	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age; (NCT00759655, 3082B2-3315, B1831002, 3082B2-3315-WW); [Last Updated: February 7, 2011].	A1
107	NCT00765726	Pfizer; Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings; (NCT00765726, 3082B2-4418,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		B1831003); [Last Updated: January 20, 2012].	
108	NCT00768287	Aptevo BioTherapeutics, Aptevo Therapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B; (NCT00768287, IB1001-01); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
109	NCT00782470	Bayer; Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00782470, 12749); [Last Updated: November 3, 2014].	A3
110	NCT00795743	University of Miami; Coagulation Changes in Trauma Patients; (NCT00795743, 20070692); [Last Updated: May 6, 2014].	A1
111	NCT00797381	Shanghai Public Health Clinical Center, Merck Sharp & Dohme Corp.; Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia; (NCT00797381, CN2009); [Last Updated: November 25, 2008].	A2
112	NCT00798499	AstraZeneca; A Feasibility Study to Collect Data in Patients With Haemophilia; (NCT00798499, D0960M00006); [Last Updated: July 2, 2009].	A2
113	NCT00816660	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease; (NCT00816660, 070701); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
114	NCT00824798	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Gait Evaluation in Haemophiliac Patients; (NCT00824798, READ-LOBET-02); [Last Updated: July 11, 2014].	A2
115	NCT00835068	Pfizer; Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX; (NCT00835068, 3090X1-4409, B1821007); [Last Updated: September 17, 2014].	A1
116	NCT00837356	Novo Nordisk A/S; Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects; (NCT00837356, NN7008-3522, 2008-002157-21); [Last Updated: February 10, 2017].	A3
117	NCT00839202	Children's Hospital Los Angeles, University of Vermont; Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay; (NCT00839202, CCI-06-0069-CR002); [Last Updated: February 1, 2017].	A1
118	NCT00840086	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects; (NCT00840086, NN7008-3543, 2008-003960-20, 101151); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
119	NCT00842621	St. Jude Children's Research Hospital; Long Term Effects of Erythrocyte Lysis; (NCT00842621, ELYSIS); [Last Updated: June 27, 2016].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
120	NCT00853086	Novo Nordisk A/S; Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database; (NCT00853086, F7HAEM-3537, U1111-1130-5940); [Last Updated: November 16, 2016].	A2
121	NCT00864552	Bayer; International PMS Study - KOGENATE Bayer; (NCT00864552, 11145, 12252 - KG0201CH,, 12253 - KG0201BE,, 12256 - KG0201AT,, 12258 - KG0201IT,, 12259 - KG0201GR,, 12260 - KG0201ES,, 12261 - KG0201FR,, 12264 - KG0201SE,, 12266 - KG0201NL); [Last Updated: June 30, 2009].	A2
122	NCT00866606	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects; (NCT00866606, 3090A1-3305, B1821004); [Last Updated: April 5, 2011].	A1
123	NCT00868530	Pfizer; Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects; (NCT00868530, 3082B2-3316, B1831015); [Last Updated: April 5, 2017].	A2
124	NCT00874926	Bayer; EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS; (NCT00874926, 13405, KG0702); [Last Updated: January 29, 2014].	A2
125	NCT00879541	CSL Behring, Parexel; Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A; (NCT00879541, CSLCT-BIO-07-47, 1472); [Last Updated: February 11, 2011].	A1
126	NCT00882778	Novo Nordisk A/S; PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection; (NCT00882778, F7HAEM-3695); [Last Updated: January 9, 2017].	A2
127	NCT00884390	Pfizer; Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings; (NCT00884390, 3082B2-4432); [Last Updated: September 1, 2014].	A1
128	NCT00890812	University of Utah, Sheila B. Terry Memorial Research Fund; Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke; (NCT00890812, 14363, ACC: 46499140, IRB: 00014363); [Last Updated: August 4, 2011].	A1
129	NCT00895037	Pfizer; Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF; (NCT00895037, 3082B2-4420, B1831016); [Last Updated: August 29, 2017].	A1
130	NCT00914459	Pfizer; Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients; (NCT00914459, 3082B2-4433, B1831005, 2008-008435-29); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
131	NCT00916032	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00916032, 060801); [Last Updated: November 22, 2017].	A1
132	NCT00922597	Bayer; Non-interventional Observation of Practical Im-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		plementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery; (NCT00922597, 13213, KG0701); [Last Updated: April 20, 2015].	
133	NCT00922792	Novo Nordisk A/S; Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B; (NCT00922792, NN7128-3700, 2009-010080-16); [Last Updated: May 13, 2016].	A2
134	NCT00927667	Bayer; Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens; (NCT00927667, 12948, 2009-010147-14); [Last Updated: February 20, 2013].	A3
135	NCT00927992	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain; (NCT00927992, B1831011, 3082B1-4436); [Last Updated: January 30, 2013].	A2
136	NCT00932555	Bayer; EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan; (NCT00932555, 14344, KG0803); [Last Updated: March 14, 2012].	A2
137	NCT00936312	Weill Medical College of Cornell University, Bayer, University Hospital Bonn; Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multicenter Study; (NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study); [Last Updated: December 10, 2012].	A2
138	NCT00936845	Weill Medical College of Cornell University, CSL Behring, University of Pennsylvania; Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study; (NCT00936845, Females with Hemophilia); [Last Updated: December 10, 2012].	A2
139	NCT00941616	CSL Behring, Parexel; Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, Biostate®, in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT00941616, CSLCT-BIO-08-54, 1481, 2008-004922-18); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
140	NCT00947193	PTC Therapeutics, Genzyme a Sanofi Company; Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B; (NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: November 1, 2011].	A2
141	NCT00950170	Pfizer; Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting; (NCT00950170, 3082B2-4434, B1831006, 2008-008436-93); [Last Updated: December 29, 2016].	A1
142	NCT00951405	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT00951405, NN7128-1907, 2008-006424-54, JapicCTI-090860, U1111-1111-8584);	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		[Last Updated: June 27, 2014].	
143	NCT00951873	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers; (NCT00951873, NN7129-3754, 2009-011267-37); [Last Updated: May 13, 2016].	A1
144	NCT00952731	Northwestern University, National Cancer Institute (NCI); 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ; (NCT00952731, NWU07-9-02, NCI-2013-00452, NCI 07-9-02, P30CA060553, N01CN35157); [Last Updated: July 21, 2015].	A1
145	NCT00952822	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection; (NCT00952822, 060702); [Last Updated: November 22, 2017].	A3
146	NCT00956345	Novo Nordisk A/S; Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B; (NCT00956345, NN7999-3639, 2009-011085-28, 090857); [Last Updated: January 20, 2017].	A1
147	NCT00969319	Bayer; Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America; (NCT00969319, 14285, KG0802); [Last Updated: January 19, 2015].	A2
148	NCT00972296	Oregon Health and Science University; Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia; (NCT00972296, DOleson); [Last Updated: April 4, 2017].	A2
149	NCT00979238	St. Jude Children's Research Hospital, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Hemophilia of Georgia Inc., Children's Hospital of Philadelphia; Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B; (NCT00979238, AGT4HB, 5R01HL094396); [Last Updated: July 12, 2017].	A1
150	NCT00984126	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015; (NCT00984126, NN7008-3568, 2008-005945-46, U1111-1111-9377, JapicCTI-101357); [Last Updated: July 27, 2017].	A2
151	NCT00989196	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00989196, GENA-01); [Last Updated: January 17, 2014].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
152	NCT00994929	University of Pittsburgh; Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive; (NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214); [Last Updated: March 2, 2016].	A2
153	NCT00995046	Hospices Civils de Lyon; Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00995046, 2007.482); [Last Updated: May 14, 2013].	A1
154	NCT01000844	University of Colorado Denver, Bayer, Rush University Medical Center, Phoenix Children's Hospital, The University of Texas Health Science Center Houston, Oregon Health and Science University, Emory University, University of Texas Southwestern Medical Center, Palmetto Health, Indiana University School of Medicine, Intermountain Health Care Inc., Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago; Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency; (NCT01000844, 01-0436); [Last Updated: June 26, 2017].	A3
155	NCT01027364	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B; (NCT01027364, 998HB102, 2009-014295-21); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
156	NCT01027377	Bioverativ Therapeutics Inc.; Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01027377, 998HA101); [Last Updated: February 28, 2017].	A1
157	NCT01029340	Bayer; Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A; (NCT01029340, 12954, 2009-012149-43); [Last Updated: November 28, 2016].	A1
158	NCT01029808	Sahlgrenska University Hospital Sweden; Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B; (NCT01029808, VGAO002); [Last Updated: October 19, 2016].	A3
159	NCT01034904	CSL Behring; Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A; (NCT01034904, CE1250_5002_CA); [Last Updated: December 10, 2013].	A1
160	NCT01051076	City of Hope Medical Center, Charta Fondazione, Grifols Biologicals Inc., CSL Behring, Biotest Pharmaceuticals Corporation, Grifols Therapeutics Inc.; Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced); (NCT01051076, 06200, 2008-007019-33); [Last Updated: April 11, 2017].	A2
161	NCT01051544	City of Hope Medical Center, Charta Fondazione, Grifols Biologicals Inc., CSL Behring, Biotest Pharmaceuticals Corporation, Grifols Therapeutics Inc.; Study of	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		First TIME Immunotolerance Induction in Severe Hemophilia A Patients With Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison With FVIII Concentrates With or Without Von Willebrand Factor - RES.I.S.T. Naive; (NCT01051544, 06201, 2008-007016-15); [Last Updated: April 11, 2017].	
162	NCT01053715	CSL Behring; Quality of Life Study of Helixate NexGen; (NCT01053715, CE1250_5002_EU, 1501); [Last Updated: March 20, 2015].	A1
163	NCT01064284	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Sintesi Research Srl; Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers; (NCT01064284, ABB - 09 - 001, 2009-011186-88); [Last Updated: August 25, 2017].	A1
164	NCT01085344	The Hospital for Sick Children; Canadian Hemophilia Prophylaxis Study; (NCT01085344, 0019970022); [Last Updated: June 8, 2015].	A1
165	NCT01090206	Virginia Commonwealth University, CSL Behring; Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia; (NCT01090206, PT 104212); [Last Updated: April 29, 2016].	A2
166	NCT01105546	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico; rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors; (NCT01105546, ENJOIH 01, IND 14503); [Last Updated: April 8, 2013].	A2
167	NCT01125813	Octapharma; Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A; (NCT01125813, GENA-08); [Last Updated: September 11, 2017].	A1
168	NCT01128881	Baxalta now part of Shire, Shire; IMMUNINE Pre-Treatment Study; (NCT01128881, 050901, 2009-016719-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
169	NCT01138501	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A; (NCT01138501, NN7008-3545, U1111-1113-7182, 2009-016383-36); [Last Updated: March 17, 2017].	A1
170	NCT01159587	Bayer; Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report; (NCT01159587, 11856); [Last Updated: April 13, 2011].	A1
171	NCT01174446	Baxalta now part of Shire, Shire; Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients; (NCT01174446, 250901, 2009-016720-31); [Last Updated: November 24, 2017].	A1
172	NCT01178294	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A; (NCT01178294, OBI-1-301); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
173	NCT01181128	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Biovitrum; Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01181128, 997HA301); [Last Updated: August 18, 2017].	
174	NCT01184820	Bayer; Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration; (NCT01184820, 13401); [Last Updated: November 3, 2014].	A3
175	NCT01191372	Baxalta now part of Shire, Shire; First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients; (NCT01191372, ARC19499-001, 2010-020373-17, 271101); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
176	NCT01205724	Novo Nordisk A/S; Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A; (NCT01205724, NN7088-3776, 2010-018520-68, U1111-1116-2043, JapicCTI-101293); [Last Updated: February 10, 2017].	A3
177	NCT01213446	CSL Behring, Parexel; Study of Biostate® in Children With Von Willebrand Disease; (NCT01213446, CSLCT-BIO-08-52, 2009-017753-34, 1494); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
178	NCT01217255	The Hospital for Sick Children; Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World; (NCT01217255, 1000020214); [Last Updated: December 19, 2013].	A2
179	NCT01220141	Novo Nordisk A/S; Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01220141, NN7025-3601, U1111-1116-2012); [Last Updated: April 16, 2015].	A2
180	NCT01224808	CSL Behring; Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT01224808, CSLCT-BIO-09-64, 2009-017301-11, 1498); [Last Updated: October 3, 2017].	A1
181	NCT01228669	Novo Nordisk A/S; Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B; (NCT01228669, NN7415-3813, 2010-020465-24, U1111-1116-2356); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
182	NCT01229007	CSL Behring, Parexel; Study of Biostate® in Children With Hemophilia A; (NCT01229007, CSLCT-BIO-08-53, 2009-015112-18, 1495); [Last Updated: August 24, 2017].	A1
183	NCT01232634	The Hospital for Sick Children, University of Sao Paulo, Federal University of São Paulo, University of Campinas Brazil, Baxter Healthcare Corporation; Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of He-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		mophilic Arthropathy of Knees and Ankles; (NCT01232634, 1000010841); [Last Updated: November 9, 2016].	
184	NCT01233258	Bayer; A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01233258, 14319, 2009-012150-20); [Last Updated: November 28, 2016].	A1
185	NCT01233440	CSL Behring; Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B; (NCT01233440, CSL654_2001, 1508, 2010-018477-38); [Last Updated: January 31, 2012].	A1
186	NCT01234545	Novo Nordisk A/S; Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors; (NCT01234545, F7HAEM-3850, U1111-1116-2488); [Last Updated: November 14, 2014].	A2
187	NCT01238367	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543; (NCT01238367, NN7008-3600, U1111-1117-1286, JapicCTI-101346); [Last Updated: February 10, 2017].	A2
188	NCT01252186	Teva Women's Health, Teva Pharmaceutical Industries; A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women; (NCT01252186, PSE-HSP-203, 2010-023215-34); [Last Updated: March 13, 2015].	A1
189	NCT01260350	Gilead Sciences; Open-Labeled Study of PSI-7977 and RBV With and Without PEG-IFN in Treatment-Naïve Patients With HCV GT2 or GT3; (NCT01260350, P7977-0523, Medsafe); [Last Updated: November 17, 2014].	A1
190	NCT01271868	Aptevo BioTherapeutics, Aptevo Therapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01271868, IB1001-02); [Last Updated: June 28, 2017].	A1
191	NCT01272206	Novo Nordisk A/S; Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects; (NCT01272206, NN7128-3729, 2010-021286-67, U1111-1118-0208); [Last Updated: August 20, 2014].	A1
192	NCT01285089	Novo Nordisk A/S; Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia; (NCT01285089, F7HAEM-3856, U1111-1114-8926); [Last Updated: January 30, 2014].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
193	NCT01286779	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 (rFIX) Continuation Study; (NCT01286779, 251001, 2010-022726-33); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
194	NCT01288391	Novo Nordisk A/S; Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients; (NCT01288391, NN7128-3840, 2010-021127-28, U1111-1118-6995, JapicCTI-111455); [Last Updated: May 13, 2016].	A2
195	NCT01291004	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc., Teva Pharmaceutical Industries; A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives; (NCT01291004, DSG-OI-101); [Last Updated: August 21, 2013].	A1
196	NCT01303900	UMC Utrecht; Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia; (NCT01303900, CVD study 1); [Last Updated: February 25, 2011].	A1
197	NCT01311648	Bayer; BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial; (NCT01311648, 13400, 2010-021781-29); [Last Updated: January 9, 2018].	A1
198	NCT01318707	Georgetown University; Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study; (NCT01318707, BiomarkersHemA); [Last Updated: July 24, 2012].	A2
199	NCT01322620	Novo Nordisk A/S; Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia; (NCT01322620, F7HAEM-3911, U1111-1119-7128); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
200	NCT01333111	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients; (NCT01333111, NN7999-3747, 2010-023069-24, U1111-1119-6415, JapicCTI-111644); [Last Updated: July 28, 2017].	A1
201	NCT01335061	Pfizer; Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B; (NCT01335061, B1821010, 3090A1-3306, 2011-000520-15); [Last Updated: June 8, 2015].	A1
202	NCT01341912	Octapharma; Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs); (NCT01341912, GENA-11); [Last Updated: February 3, 2014].	A1
203	NCT01361126	CSL Behring; A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B; (NCT01361126, CSL654_2004, 2010-023793-39); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
204	NCT01365520	Novo Nordisk A/S; A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A; (NCT01365520, NN7008-3893, 2010-023921-39, U1111-1118-2228); [Last Updated: February 10, 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
205	NCT01376700	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH, Shire; Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study; (NCT01376700, 061002, 2011-000410-18); [Last Updated: November 22, 2017].	A2
206	NCT01386268	Bayer; Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance; (NCT01386268, 14927, KG0910KR); [Last Updated: August 21, 2014].	A1
207	NCT01386528	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B; (NCT01386528, NN7999-3773, 2010-023070-40, U1111-1121-4554); [Last Updated: August 23, 2017].	A1
208	NCT01388491	Teva Branded Pharmaceutical Products R&D Inc., Teva Pharmaceutical Industries; A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women; (NCT01388491, DSG-HSP-201); [Last Updated: April 7, 2017].	A1
209	NCT01392547	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Patients With Congenital Haemophilia and Inhibitors; (NCT01392547, NN1731-3562, 2010-023803-92, U1111-1118-2228, JapicCTI-111595); [Last Updated: May 15, 2017].	A2
210	NCT01395810	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773; (NCT01395810, NN7999-3775, 2010-023072-17, U1111-1121-5408, JapicCTI-121812); [Last Updated: February 23, 2017].	A1
211	NCT01403740	Turkish Society of Hematology; Turkish Acquired Haemophilia Registry; (NCT01403740, 2011/HEM/001); [Last Updated: July 27, 2011].	A1
212	NCT01405742	University of Pittsburgh, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A; (NCT01405742, PRO10020178, R34HL105870-01A1); [Last Updated: October 7, 2016].	A1
213	NCT01410227	Baxalta now part of Shire, Shire; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD); (NCT01410227, 071001, 2010-024108-84); [Last Updated: November 21, 2017].	A1
214	NCT01425723	Bioverativ Therapeutics Inc.; Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B; (NCT01425723, 9HB01EXT, 2011-003075-11); [Last Updated: December 21, 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
215	NCT01434511	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A; (NCT01434511, OBI-1-302); [Last Updated: November 24, 2017].	A6
216	NCT01436825	Bayer; Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients; (NCT01436825, 15453, KG110FR); [Last Updated: August 10, 2015].	A2
217	NCT01439971	Catalyst Biosciences; Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia; (NCT01439971, B3051001, 2011-002170-23); [Last Updated: May 12, 2017].	A2
218	NCT01440946	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B; (NCT01440946, 9HB02PED, 2011-003076-36); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
219	NCT01445197	CSL Behring; Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development; (NCT01445197, CSLCT-BIO-10-67, 2010-020113-85); [Last Updated: October 3, 2017].	A2
220	NCT01454739	Bioverativ Therapeutics Inc.; Long-Term Safety and Efficacy of rFVIIIFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A; (NCT01454739, 8HA01EXT, 2011-003072-37); [Last Updated: December 25, 2017].	A1
221	NCT01458106	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A; (NCT01458106, 8HA02PED, 2011-003073-28); [Last Updated: March 28, 2017].	A1
222	NCT01460147	Baxalta now part of Shire, Shire; Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia; (NCT01460147, 001001); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
223	NCT01467427	Novo Nordisk A/S; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B; (NCT01467427, NN7999-3774, 2011-000826-31, U1111-1119-5013, JapicCTI-121877); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
224	NCT01477437	The Hospital for Sick Children; Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia; (NCT01477437, 1000023483); [Last Updated: January 3, 2018].	A1
225	NCT01480180	Novo Nordisk A/S; Evaluation of Safety and Efficacy,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A; (NCT01480180, NN7088-3859, U1111-1119-7416, 2011-001142-15, JapicCTI-121749); [Last Updated: November 8, 2017].	
226	NCT01486927	CSL Behring; An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01486927, CSL627_1001, 2011-002393-23); [Last Updated: August 9, 2016].	A1
227	NCT01488994	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 Pediatric Study; (NCT01488994, 251101, 2011-002437-19); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
228	NCT01489111	Novo Nordisk A/S; Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A; (NCT01489111, NN7088-3860, U1111-1119-7326, 2011-001144-30, 132215); [Last Updated: November 29, 2017].	A2
229	NCT01493778	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A; (NCT01493778, NN7008-3809, U1111-1119-6116, 2011-001033-16, P/50/2010, JapicCTI-142544, CTR20150455); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
230	NCT01496274	CSL Behring; A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B; (NCT01496274, CSL654_3001, 2011-002415-28); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
231	NCT01503567	Novo Nordisk A/S; Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries; (NCT01503567, HAEM-3971, U1111-1124-6665); [Last Updated: January 18, 2017].	A2
232	NCT01505946	Grifols Italia S.p.A, Thrombinoscope; Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors; (NCT01505946, PredicTGA, 373); [Last Updated: June 17, 2013].	A3
233	NCT01507896	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients; (NCT01507896, 251002, 2011-000413-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
234	NCT01510418	Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital; Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B; (NCT01510418, 10-343); [Last Updated: August 3, 2016].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
235	NCT01524653	University of Vermont; Detecting the Impact of Statin Therapy On Lowering Risk of Venous Thrombo-Embolic Events (DISOLVE); (NCT01524653, VCC 1110); [Last Updated: December 5, 2017].	A1
236	NCT01541527	University Hospital Montpellier, Hôpital de la Timone, University Hospital Clermont-Ferrand, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, University Hospital Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes; Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization; (NCT01541527, UF 8844); [Last Updated: December 31, 2014].	A2
237	NCT01555749	Novo Nordisk A/S; Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects; (NCT01555749, NN7415-3981, 2011-004575-36, U1111-1124-5137); [Last Updated: February 27, 2017].	A1
238	NCT01561391	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery; (NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA); [Last Updated: January 12, 2017].	A1
239	NCT01561417	Novo Nordisk A/S; Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects; (NCT01561417, NN1007-1744, 2005-005379-14); [Last Updated: January 19, 2017].	A1
240	NCT01561924	Novo Nordisk A/S; Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography; (NCT01561924, F7HAEM-1675); [Last Updated: November 23, 2016].	A3
241	NCT01562457	Novo Nordisk A/S; Intra-subject Variability Following Administrations of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients in a Non-bleeding State; (NCT01562457, NN1731-1668, 2005-000891-42); [Last Updated: May 12, 2016].	A2
242	NCT01562587	Novo Nordisk A/S; Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State; (NCT01562587, F7HAEM-1503); [Last Updated: January 12, 2017].	A2
243	NCT01563471	Novo Nordisk A/S; Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers; (NCT01563471, F7LIVER-1465); [Last Updated: January 13, 2017].	A1
244	NCT01568580	Green Cross Corporation; Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A; (NCT01568580, GC8AIII); [Last Updat-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ed: April 2, 2012].	
245	NCT01571934	Emory University, National Institutes of Health (NIH), National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI); Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery; (NCT01571934, IRB00046800, 5K23HL105785, PASs); [Last Updated: April 26, 2017].	A1
246	NCT01579903	Pfizer; Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC); (NCT01579903, B1831077); [Last Updated: February 8, 2013].	A2
247	NCT01579955	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice; (NCT01579955, F7-1947); [Last Updated: February 24, 2017].	A2
248	NCT01579968	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery; (NCT01579968, F7-1948); [Last Updated: February 24, 2017].	A1
249	NCT01580293	Bayer; A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A; (NCT01580293, 13024, 2011-005210-11); [Last Updated: December 20, 2017].	A1
250	NCT01586936	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors; (NCT01586936, F7-1949); [Last Updated: February 27, 2017].	A2
251	NCT01589848	Universidad del Azuay; Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador; (NCT01589848, 001, UAzuay); [Last Updated: July 3, 2013].	A2
252	NCT01599819	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH, Shire; BAX 855 Dose-Escalation Safety Study; (NCT01599819, 261101, 2011-002011-28); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
253	NCT01613794	Leiden University Medical Center, Netherlands Heart Foundation; Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis; (NCT01613794, 2011T012, 2012-000223-41); [Last Updated: January 16, 2017].	A1
254	NCT01619046	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01619046, GreenGeneF_P3); [Last Updated: July 3, 2014].	A1
255	NCT01620801	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, University of Pittsburgh, Royal Prince Alfred Hospital	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Sydney Australia, St. James's Hospital Ireland; Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector; (NCT01620801, AAV8-hFIX19-101); [Last Updated: September 29, 2017].	
256	NCT01623960	Turkish Society of Hematology; Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey; (NCT01623960, THD-HAEM-QoL); [Last Updated: June 20, 2012].	A2
257	NCT01625390	Bayer; A Phase 2/ 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BAY86-6150; (NCT01625390, 15534, 2011-000323-33, U1111-1133-2156); [Last Updated: July 1, 2015].	A2
258	NCT01626105	Victor J Marder M.D., Baxter Healthcare Corporation, Los Angeles Orthopaedic Hospital; Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia; (NCT01626105, PPTIH No. 1); [Last Updated: July 26, 2012].	A1
259	NCT01631942	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01631942, NN7415-3986, 2011-005757-32, U1111-1126-0327); [Last Updated: February 10, 2017].	A1
260	NCT01649479	Centre Hospitalier Universitaire de Nīmes; Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome; (NCT01649479, PHRC-I/2012/FC-01, 2012-A00705-38); [Last Updated: March 25, 2015].	A1
261	NCT01652027	The University of Texas Health Science Center Houston, Rho Inc., Baxter Healthcare Corporation; Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study; (NCT01652027, HSC-MS-11-0202); [Last Updated: November 1, 2017].	A2
262	NCT01653639	Bayer; Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222; (NCT01653639, 15495, 2012-001045-40); [Last Updated: January 10, 2014].	A3
263	NCT01653808	Nipro Europe N.V.; In Vivo Evaluation of the Nipro Elisio™ Dialyzer; (NCT01653808, Nipro-Elisio 210H); [Last Updated: September 14, 2012].	A1
264	NCT01662531	CSL Behring; A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B; (NCT01662531, CSL654_3002, 2011-006032-23); [Last Updated: May 9, 2016].	A1
265	NCT01687608	Baxalta now part of Shire, Shire; Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B; (NCT01687608, AskBio009-101); [Last Updated: November 8, 2017].	
266	NCT01692925	Novo Nordisk A/S; Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A; (NCT01692925, NN7008-4015, 2012-001444-21, U1111-1129-1517); [Last Updated: February 10, 2017].	A3
267	NCT01704521	Kenneth Sherman, National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI), Vertex Pharmaceuticals Incorporated, Genentech Inc., University of Cincinnati; Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia; (NCT01704521, 12053004, R34HL109334); [Last Updated: April 6, 2015].	A1
268	NCT01708564	rEVO Biologics; A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B; (NCT01708564, GTC-FVIIa-005-11, 2012-002285-13); [Last Updated: July 30, 2013].	A2
269	NCT01712438	Octapharma; Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients; (NCT01712438, GENA-05, 2012-002554-23); [Last Updated: November 30, 2017].	A1
270	NCT01731600	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01731600, NN7088-3885, U1111-1129-6009, 2012-001711-23, JapicCTI-132214); [Last Updated: October 31, 2017].	A1
271	NCT01736475	Baxalta now part of Shire, Shire; Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study); (NCT01736475, 261201, 2012-003599-38); [Last Updated: November 24, 2017].	A1
272	NCT01748201	University of Sao Paulo General Hospital; Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT01748201, 0199/11); [Last Updated: September 10, 2013].	A2
273	NCT01757405	Baxalta now part of Shire, Shire; Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen; (NCT01757405, 021101, 2011-006294-26); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
274	NCT01775618	Bayer; Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A; (NCT01775618, 15912, 2012-004434-42); [Last Updated: December 15, 2017].	A1
275	NCT01790828	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia	A6

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		A; (NCT01790828, B1831078); [Last Updated: August 17, 2015].	
276	NCT01796561	University of Reading, Massey University; The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight Prehypertensives; (NCT01796561, OLE chronic study); [Last Updated: October 11, 2013].	A1
277	NCT01800435	Oslo University Hospital; A Comparison Study of By-passing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor; (NCT01800435, EudraCTnr. 2010-022668-11, 2010-022668-11); [Last Updated: March 1, 2013].	A3
278	NCT01808911	University Hospital Rouen; Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CRE-HA Study); (NCT01808911, 2011/090/HP); [Last Updated: November 21, 2016].	A1
279	NCT01810666	Bayer; Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A; (NCT01810666, 16287, 2014-001362-10); [Last Updated: May 19, 2015].	A1
280	NCT01811875	Bio Products Laboratory; Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic OptivateTreatment in Subjects With Severe Haemophilia A; (NCT01811875, 8VWF07); [Last Updated: January 19, 2018].	A1
281	NCT01817868	Bayer; Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients; (NCT01817868, 16368, KG1210TR); [Last Updated: December 13, 2017].	A1
282	NCT01830712	Novo Nordisk A/S; A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors; (NCT01830712, F7HAEM-3864, U1111-1114-9206); [Last Updated: April 15, 2014].	A2
283	NCT01856751	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepicę i Skazy Krwotoczne Thrombus; Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa; (NCT01856751, TGA-TEM); [Last Updated: December 18, 2015].	A3
284	NCT01863758	Octapharma; Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01863758, GENA-21); [Last Updated: January 22, 2015].	A1
285	NCT01905748	HaEmek Medical Center Israel; Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine; (NCT01905748, 0040-09-EMC); [Last Updated: August 9, 2017].	A1
286	NCT01913405	Shire; Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures; (NCT01913405, 261204); [Last Updated: March 17, 2017].	
287	NCT01921855	Bayer; Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors; (NCT01921855, 13787, 2008-000117-29); [Last Updated: August 21, 2014].	A2
288	NCT01945593	Baxalta now part of Shire, Shire; Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A; (NCT01945593, 261302, 2013-002236-24); [Last Updated: November 8, 2017].	A1
289	NCT01949792	Novo Nordisk A/S; A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors; (NCT01949792, NN7777-4086, 2013-000040-26, U1111-1138-2521); [Last Updated: November 14, 2014].	A1
290	NCT01959555	Novo Nordisk A/S; Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain; (NCT01959555, HAEM-4076, U1111-1136-7052, NOV-HEM-2013-01); [Last Updated: November 30, 2015].	A2
291	NCT01959919	Pfizer; Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO; (NCT01959919, B1831081); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
292	NCT01968655	Baxalta now part of Shire, Shire; Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01968655, OBI-1-301a); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
293	NCT01988532	Novo Nordisk A/S; Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia; (NCT01988532, HAEM-4073, U1111-1138-3464); [Last Updated: January 18, 2017].	A2
294	NCT01992549	Octapharma; Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII; (NCT01992549, GENA-15); [Last Updated: November 30, 2017].	A3
295	NCT02018393	Hospital Universitario La Paz; Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors; (NCT02018393, PI-1405); [Last Updated: December 23, 2013].	A3
296	NCT02020369	rEVO Biologics, Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT02020369, RB-FVIIa-006-13); [Last Updated: June 14, 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
297	NCT02027779	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group; Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3); [Last Updated: January 6, 2014].	A1
298	NCT02035384	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A; (NCT02035384, NN7008-3553, U1111-1126-0353, EN-CEPP/SDPP/5501); [Last Updated: November 27, 2017].	A1
299	NCT02035605	Alnylam Pharmaceuticals; A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients; (NCT02035605, ALN-AT3SC-001); [Last Updated: September 6, 2017].	A2
300	NCT02048111	Cangene Corporation; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B; (NCT02048111, IB1001-04); [Last Updated: August 23, 2016].	A1
301	NCT02049099	Swedish Orphan Biovitrum; A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care; (NCT02049099, Sobi.HAEM89-001); [Last Updated: March 14, 2016].	A1
302	NCT02053792	CSL Behring; A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B; (NCT02053792, CSL654_3003, 2012-005489-37); [Last Updated: January 15, 2018].	A1
303	NCT02061033	Karolinska University Hospital, The Swedish Society of Medicine, Karolinska Institutet; Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease; (NCT02061033, GHMJA2014); [Last Updated: August 31, 2016].	A3
304	NCT02061072	McMaster University, Canadian Hemophilia Society; Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1; (NCT02061072, 13-351-D); [Last Updated: March 21, 2016].	A1
305	NCT02069457	Jia Ji-Dong, Beijing Friendship Hospital; Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis; (NCT02069457, BJFH20140220); [Last Updated: July 28, 2015].	A1
306	NCT02078427	Baxalta now part of Shire, Shire; ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD); (NCT02078427, 061001); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
307	NCT02083965	Bioverativ Therapeutics Inc.; Pharmacokinetics of rFVIIIFc at Two Vial Strengths; (NCT02083965, 997HA307, 2013-003013-18); [Last Updated: June 20, 2017].	A1
308	NCT02084810	Novo Nordisk A/S; Investigating the Bioequivalence of	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects; (NCT02084810, NN7777-4087, 2013-003163-63, U1111-1145-6620); [Last Updated: March 26, 2014].	
309	NCT02093065	Boston Children's Hospital, Baxter Healthcare Corporation; Platelet Function in Patients With Hemophilia A; (NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A); [Last Updated: August 25, 2017].	A2
310	NCT02093741	Baxalta now part of Shire, Shire; ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS); (NCT02093741, 061101); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
311	NCT02093897	CSL Behring; Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A; (NCT02093897, CSL627_3002, 2012-001336-65); [Last Updated: January 27, 2017].	A1
312	NCT02108132	Cairo University, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences; Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia; (NCT02108132, SC-HEM); [Last Updated: April 9, 2014].	A2
313	NCT02116855	Beijing Children's Hospital; Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children; (NCT02116855, BCH-20140415); [Last Updated: April 17, 2014].	A2
314	NCT02137850	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A; (NCT02137850, NN7088-3908, 2013-004025-88, U1111-1148-1897, REec-2014-0898, JapicCTI-142577); [Last Updated: September 29, 2016].	A1
315	NCT02141074	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B; (NCT02141074, NN7999-3895, 2012-004867-38, U1111-1135-9557, JapicCTI-142611, NL53683.091.15); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
316	NCT02165462	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Bilateral Deficit Phenomenon in Patients With Haemophilic Arthropathy; (NCT02165462, PROPRIO-HE); [Last Updated: July 28, 2016].	A3
317	NCT02165592	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia; (NCT02165592, UCAM-2); [Last Updated: October 8, 2015].	A3
318	NCT02170402	Baxalta now part of Shire, Shire; China ADVATE PTP Study; (NCT02170402, 061301); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
319	NCT02172950	CSL Behring; An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemo-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		philia A; (NCT02172950, CSL627_3001, 2013-003262-13); [Last Updated: January 15, 2018].	
320	NCT02189733	Ablynx; Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab; (NCT02189733, ALX0681-C102, 2014-001294-13); [Last Updated: November 14, 2014].	A1
321	NCT02190149	Baxalta now part of Shire, Shire; Study of Prophylaxis, ACtivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS; (NCT02190149, 061302); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
322	NCT02191436	ANA TORRES-ORTUÑO, Pfizer, Universidad de Murcia; Adherence to Treatment in Hemophilia; (NCT02191436, ADHERENCE, ADHE); [Last Updated: October 20, 2015].	A6
323	NCT02196207	Margaret Ragni, University of Pittsburgh; Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial; (NCT02196207, PRO14020038); [Last Updated: January 17, 2018].	A1
324	NCT02197611	Universidad de Murcia; Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia; (NCT02197611, Haemo Adhaesione, Haemo-Adhaesione); [Last Updated: October 20, 2015].	A3
325	NCT02198014	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee; (NCT02198014, ARTHROPATHY, ARTHROPAT); [Last Updated: July 23, 2014].	A2
326	NCT02198040	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow; (NCT02198040, ELBOW); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
327	NCT02198430	Universidad de Murcia; Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia; (NCT02198430, Hemo-HOLISTIC, HOLISTIC); [Last Updated: October 20, 2016].	A2
328	NCT02199639	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili; (NCT02199639, ibHEro); [Last Updated: April 30, 2015].	A2
329	NCT02199717	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society; An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia; (NCT02199717, 1000039947); [Last Updated: December 14, 2016].	A2
330	NCT02207218	Novo Nordisk A/S; To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan; (NCT02207218, NN7008-4105, U1111-1144-8212); [Last Updated: June 8, 2017].	A6
331	NCT02207894	Haemophilia Centre Rhine Main, University of Bonn,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Malmö University, University Hospital Paris, Hospital Louis Pradel Haematology Department Lyon, Department of Hematology CHU Montpellier, Octapharma Molecular Biochemistry Berlin; A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI; (NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005); [Last Updated: May 31, 2017].	
332	NCT02210091	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 Pediatric Study; (NCT02210091, 261202, 2014-000742-30); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
333	NCT02213250	Pfizer; An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT02213250, B1821048, 2015-003027-61); [Last Updated: July 25, 2016].	A1
334	NCT02225483	CancerCare Manitoba, The Hospital for Sick Children, Novo Nordisk A/S; Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function; (NCT02225483, H2013:304); [Last Updated: February 3, 2017].	A3
335	NCT02229331	Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait; (NCT02229331, 3DMKFM_haemo1); [Last Updated: September 1, 2014].	A3
336	NCT02231944	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients; (NCT02231944, R9VFSE); [Last Updated: September 4, 2014].	A1
337	NCT02234310	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B; (NCT02234310, 998HB303, 2013-003629-27); [Last Updated: January 10, 2018].	A1
338	NCT02234323	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIIIFc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A; (NCT02234323, 997HA306, 2013-005512-10); [Last Updated: October 16, 2017].	A1
339	NCT02241694	Novo Nordisk A/S; To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives; (NCT02241694, F7HAEM-4146, U1111-1147-4202); [Last Updated: July 10, 2015].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
340	NCT02246868	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients; (NCT02246868, 8VWFSE); [Last Updated: September 23, 2014].	A1
341	NCT02246881	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Haemophilia A; (NCT02246881, 8VWFPK); [Last Updated: September 23, 2014].	A3
342	NCT02246894	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A; (NCT02246894, 8VWF05); [Last Updated: September 23, 2014].	A1
343	NCT02250482	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery; (NCT02250482, 8VWF02); [Last Updated: September 26, 2014].	A2
344	NCT02250508	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate P® in Patients With Von Willebrand Disease; (NCT02250508, 8VWF04); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
345	NCT02250560	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery; (NCT02250560, R9VFCIMS); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
346	NCT02250573	Bio Products Laboratory; An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery; (NCT02250573, R9VFSUR); [Last Updated: September 26, 2014].	A1
347	NCT02253693	University of Valencia, Baxter Healthcare Corporation; Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry; (NCT02253693, H14-23641); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
348	NCT02256917	Octapharma; Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02256917, GENA-21B); [Last Updated: August 14, 2017].	A1
349	NCT02263066	Bayer; Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFⅧ Contained Regular Prophylaxis; (NCT02263066, 17653); [Last Updated: July 17, 2015].	A1
350	NCT02263456	Bio Products Laboratory; A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B; (NCT02263456, RP9VFPK); [Last Updated: October 13, 2014].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
351	NCT02263469	Bio Products Laboratory; A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years; (NCT02263469, R9VF03); [Last Updated: October 13, 2014].	A1
352	NCT02279199	Oregon Health and Science University; Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM); (NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia); [Last Updated: April 5, 2017].	A2
353	NCT02280265	Nanjing Medical University; Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A; (NCT02280265, Prophylaxis201407008-1); [Last Updated: October 31, 2014].	A2
354	NCT02282410	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02282410, 2014-053-01); [Last Updated: November 4, 2014].	A2
355	NCT02283268	Baxalta now part of Shire, Shire; Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery; (NCT02283268, 071101, 2014-003575-38); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
356	NCT02284789	Bayer; Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation; (NCT02284789, 17819); [Last Updated: December 3, 2015].	A3
357	NCT02300519	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer, Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne; Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case; (NCT02300519, 1408185, 2014-A01734-43); [Last Updated: August 13, 2015].	A3
358	NCT02306694	Oregon Health and Science University, Baxter Healthcare Corporation; Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A; (NCT02306694, e11104); [Last Updated: September 28, 2016].	A3
359	NCT02314325	St. James's Hospital Ireland, Baxter BioScience; Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens; (NCT02314325, 2013-003240-23); [Last Updated: December 11, 2014].	A6
360	NCT02319070	Bayer; 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece; (NCT02319070, 17493, KG1411GR); [Last Updated: January 24, 2018].	A1
361	NCT02324517	Sheba Medical Center; Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders; (NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL); [Last Updated: December 24, 2014].	A2
362	NCT02336178	Pfizer; Safety and Efficacy of Benefix in Patients With	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia B in Usual Care Settings in China; (NCT02336178, B1821052, 2016-000765-22); [Last Updated: May 4, 2017].	
363	NCT02343406	AbbVie, European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC; Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas; (NCT02343406, M14-483, 2014-004438-24, EORTC 1410-BTG); [Last Updated: November 29, 2017].	A1
364	NCT02362581	Chulalongkorn University; Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02362581, 3125055); [Last Updated: February 13, 2015].	A1
365	NCT02389205	Tri-Service General Hospital; The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia; (NCT02389205, TSGH-105-165); [Last Updated: March 19, 2015].	A2
366	NCT02392156	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes; (NCT02392156, 997HA401); [Last Updated: December 21, 2017].	A1
367	NCT02396342	UniQure Biopharma B.V., Chiesi Farmaceutici S.p.A.; Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B; (NCT02396342, CT-AMT-060-01); [Last Updated: February 3, 2017].	A1
368	NCT02396862	Bayer; Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment; (NCT02396862, 17285, KG1301); [Last Updated: December 25, 2017].	A6
369	NCT02402829	Children's Mercy Hospital Kansas City; A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture; (NCT02402829, 14040182); [Last Updated: March 30, 2015].	A2
370	NCT02418793	Opko Biologics; A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B; (NCT02418793, CP-5-001); [Last Updated: September 14, 2016].	A2
371	NCT02433782	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT02433782, He-Fascial); [Last Updated: October 14, 2015].	A2
372	NCT02448680	LFB USA Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa; (NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14); [Last Updat-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ed: January 25, 2017].	
373	NCT02453542	Karolinska Institutet; Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors; (NCT02453542, 202100-2973); [Last Updated: March 22, 2017].	A3
374	NCT02460458	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi, Sintesi Research Srl; Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study; (NCT02460458, ABB-11-01); [Last Updated: May 19, 2016].	A1
375	NCT02461992	Pfizer; Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT02461992, B1831082, 2015-003685-88); [Last Updated: September 7, 2016].	A2
376	NCT02472665	Instituto Grifols S.A., Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Fanhdi®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease; (NCT02472665, IG1005); [Last Updated: August 2, 2017].	A1
377	NCT02476942	Hoffmann-La Roche; A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment; (NCT02476942, BH29768); [Last Updated: May 30, 2017].	A6
378	NCT02479087	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico, Sintesi Research Srl; Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients; (NCT02479087, FCG-CNS-001); [Last Updated: June 23, 2015].	A2
379	NCT02483208	Bayer; Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate; (NCT02483208, 17608, 2014-005173-36); [Last Updated: February 17, 2016].	A2
380	NCT02484092	Spark Therapeutics, Pfizer; A Gene Therapy Study for Hemophilia B; (NCT02484092, SPK-9001-101); [Last Updated: December 5, 2017].	A1
381	NCT02484638	CSL Behring; Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors; (NCT02484638, CSL689_2001, 2012-001309-26); [Last Updated: January 15, 2018].	A2
382	NCT02490787	Novo Nordisk A/S; Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects; (NCT02490787, NN7415-4159, 2014-003793-16, U1111-1161-1501, NL53826.018.15); [Last Updated: July 21, 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
383	NCT02492984	Pfizer; PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A; (NCT02492984, B1831083, 2015-005040-33); [Last Updated: April 4, 2017].	A1
384	NCT02502149	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; Pharmacokinetics and Safety of rFVIIIFc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale; (NCT02502149, 997HA309, 2014-003895-21); [Last Updated: January 3, 2018].	A3
385	NCT02506023	Emory University; Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers; (NCT02506023, IRB00080329); [Last Updated: August 21, 2017].	A2
386	NCT02512211	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Validation of Questionnaires HAL and HEP; (NCT02512211, VALIDATION); [Last Updated: July 1, 2016].	A3
387	NCT02512250	Swiss Hemophilia Network; Swiss Hemophilia Registry; (NCT02512250, 2014-0667); [Last Updated: April 27, 2017].	A3
388	NCT02528968	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust; National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02528968, 2015-MED-13); [Last Updated: February 27, 2017].	A1
389	NCT02540187	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer; Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients; (NCT02540187, 1108164); [Last Updated: March 10, 2016].	A2
390	NCT02541942	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial; (NCT02541942, NN1731-4214, 2015-001919-13, U1111-1169-6103); [Last Updated: February 14, 2017].	A2
391	NCT02546622	American Thrombosis and Hemostasis Network, Shire, CSL Behring, Bioverativ Therapeutics Inc., Bayer; ATHN 2: Factor Switching Study; (NCT02546622, ATHN 2); [Last Updated: January 11, 2018].	A1
392	NCT02548143	LFB USA Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures; (NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
393	NCT02552576	CSL Behring; Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease; (NCT02552576, CSLCT-BIO-12-83, 2013-003305-25); [Last Updated: December 14, 2017].	A1
394	NCT02554526	Nara Medical University, Shire; Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVllI Activa-	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tion in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT02554526, J150100036); [Last Updated: September 18, 2015].	
395	NCT02554773	Alnylam Pharmaceuticals; An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B; (NCT02554773, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: October 3, 2017].	A2
396	NCT02567903	Groene Hart Ziekenhuis, Leiden University Medical Center; Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect of Tourniquet Use on the Coagulation System; (NCT02567903, NL49117.058.14); [Last Updated: October 5, 2015].	A2
397	NCT02568202	Novo Nordisk A/S; Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S); (NCT02568202, HAEM-4268, U1111-1171-8168); [Last Updated: January 12, 2016].	A1
398	NCT02571569	Bayer; A Single Escalating Dose and Multiple Dose Study of BAY 1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors; (NCT02571569, 16144, 2014-003283-20); [Last Updated: January 11, 2018].	A2
399	NCT02576795	BioMarin Pharmaceutical; Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients; (NCT02576795, BMN270-201, 2014-003880-38); [Last Updated: June 14, 2017].	A2
400	NCT02577614	Oregon Health and Science University; FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery; (NCT02577614, 11975); [Last Updated: November 6, 2017].	A2
401	NCT02579941	Brugmann University Hospital; Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term; (NCT02579941, CHUB-Fibrinolyse); [Last Updated: January 19, 2018].	A1
402	NCT02581735	Real Fundación Victoria Eugenia, Universidad de Murcia, Medtep Inc.; Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia; (NCT02581735, uPatient); [Last Updated: June 30, 2016].	A2
403	NCT02581969	Bayer; Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A."; (NCT02581969, 18251); [Last Updated: January 17, 2018].	A6
404	NCT02582060	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography; (NCT02582060, 14-00030); [Last Updated: January 11,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		2018].	
405	NCT02582450	Real Fundación Victoria Eugenia, Medtep Inc.; Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia; (NCT02582450, Veritas-Validation); [Last Updated: October 21, 2015].	A3
406	NCT02585635	Neuroscience Research Australia, Sydney Children's Hospitals Network, The George Institute, Royal Children's Hospital; Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia; (NCT02585635, H15-263263); [Last Updated: May 9, 2017].	A6
407	NCT02585960	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 PK-Guided Dosing; (NCT02585960, 261303); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
408	NCT02586012	University of Pittsburgh; Weight-based Dosing in Hemophilia A; (NCT02586012, PRO15010061); [Last Updated: June 1, 2017].	A3
409	NCT02601053	Leiden University Medical Center; The Fear F8ctor Study - Does Fear Induce a Blood Curdling State?; (NCT02601053, P15.146, NL53805.058.15); [Last Updated: November 10, 2015].	A1
410	NCT02601170	Tri-Service General Hospital; Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy; (NCT02601170, 2-102-05-019); [Last Updated: May 3, 2016].	A2
411	NCT02610127	Baxalta now part of Shire, Shire; Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT02610127, 241302); [Last Updated: November 7, 2017].	A2
412	NCT02615691	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP); (NCT02615691, 261203); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
413	NCT02618915	Dimension Therapeutics; Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02618915, 101HEMB01); [Last Updated: November 1, 2017].	A1
414	NCT02622646	Hospital Universitario La Fe; Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients; (NCT02622646, HUF-OCT-2015-01); [Last Updated: August 17, 2016].	A1
415	NCT02634424	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Baxter Healthcare Corporation; PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A; (NCT02634424, P140701); [Last Updated: September 2, 2016].	A1
416	NCT02634723	Baxalta now part of Shire, Shire; Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02634723, 061501); [Last Updated: October 23, 2017].	
417	NCT02634918	Northwell Health, National Cancer Institute (NCI), University of California San Diego; Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers; (NCT02634918, #15-145); [Last Updated: July 13, 2017].	A2
418	NCT02674997	Baxalta now part of Shire, Shire; GAS-Hem Feasibility Study; (NCT02674997, 001501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
419	NCT02677818	Zhujiang Hospital, Guangdong Province Department of Science and Technology; The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet; (NCT02677818, 2014-YXB-001); [Last Updated: May 16, 2017].	A1
420	NCT02695160	Sangamo Therapeutics; Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT02695160, SB-FIX-1501); [Last Updated: December 11, 2017].	A1
421	NCT02697370	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, University of Wales Cardiff United Kingdom (UK), Uppsala University; Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A; (NCT02697370, 12/SC/0363); [Last Updated: March 3, 2016].	A6
422	NCT02716194	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 826 Dose-Escalation Safety Study; (NCT02716194, 291501, 2015-004079-60); [Last Updated: October 23, 2017].	A3
423	NCT02718677	Pfizer; Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment; (NCT02718677, B1831088); [Last Updated: January 22, 2018].	A1
424	NCT02726139	Boston VA Research Institute Inc., Shire, Emory University, University of Michigan; Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation; (NCT02726139, BVA-RI_GG_2016_1); [Last Updated: April 1, 2016].	A3
425	NCT02727647	Chulalongkorn University; Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients; (NCT02727647, 3125056); [Last Updated: April 4, 2016].	A1
426	NCT02740413	Pfizer; Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study; (NCT02740413, B1821054); [Last Updated: December 25, 2017].	A6
427	NCT02750085	Victor Blanchette, St. Paul's Hospital, Montreal Children's Hospital of the MUHC, Queen's University, University Hospital Motol, University Hospital Brno, Royal	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Children's Hospital, Sydney Children's Hospitals Network, Royal Prince Alfred Hospital Sydney Australia, The Hospital for Sick Children; Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia; (NCT02750085, myPKFiT™ Study); [Last Updated: October 30, 2017].	
428	NCT02764489	Baxalta now part of Shire, Shire; FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study; (NCT02764489, 091501, 2015-005781-39); [Last Updated: October 23, 2017].	A3
429	NCT02776826	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry Pilot Study; (NCT02776826, WBDR Pilot Phase); [Last Updated: October 31, 2017].	A3
430	NCT02781233	University of Valencia, Shire; A Progressive Resistance Training Program in Patients With Haemophilia; (NCT02781233, H15-29504); [Last Updated: October 26, 2016].	A2
431	NCT02781766	Hospices Civils de Lyon; TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia; (NCT02781766, 2012-765); [Last Updated: February 20, 2017].	A1
432	NCT02792205	Nantes University Hospital; Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding; (NCT02792205, RC16_0028); [Last Updated: November 25, 2016].	A1
433	NCT02795767	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors; (NCT02795767, BH29992, 2016-000073-21); [Last Updated: January 18, 2018].	A6
434	NCT02796222	University of British Columbia, Biogen; Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia; (NCT02796222, CAN-FAB-15-10911); [Last Updated: October 26, 2017].	A6
435	NCT02803502	Brugmann University Hospital; Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ?; (NCT02803502, CHUB-PK TGT); [Last Updated: November 30, 2017].	A3
436	NCT02807753	University of Miami, Shire; The Hemophilia Ultrasound Project; (NCT02807753, 20151156); [Last Updated: July 13, 2017].	A3
437	NCT02815176	Samsung Medical Center; Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		(NCT02815176, 2016-02-109); [Last Updated: June 29, 2016].	
438	NCT02825667	Real Fundación Victoria Eugenia; Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Hemophilic Arthropathy of Ankle; (NCT02825667, AnHe-Fascial); [Last Updated: September 28, 2017].	A2
439	NCT02825706	Real Fundación Victoria Eugenia; Educational Physiotherapy in Haemophilia; (NCT02825706, Educational-Phys); [Last Updated: July 7, 2016].	A2
440	NCT02830477	Bayer; Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis; (NCT02830477, 18559, KV1601); [Last Updated: January 1, 2018].	A1
441	NCT02834312	Donesta Bioscience, SynteractHCR; E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MEnopausal-associated Hot Flushes); (NCT02834312, MIT-Do0001-C201, 2015-004018-44); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
442	NCT02847637	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors; (NCT02847637, BH30071, 2016-000072-17); [Last Updated: January 18, 2018].	A1
443	NCT02851082	University Hospital Toulouse; Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study; (NCT02851082, 15 7674 03); [Last Updated: February 23, 2017].	A2
444	NCT02866526	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia; (NCT02866526, 2016-30); [Last Updated: January 26, 2018].	A3
445	NCT02870114	University of Minho, Hospital Sao Joao, Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopathies; National Survey of People With Haemophilia in Portugal; (NCT02870114, 520101.ID1825); [Last Updated: May 24, 2017].	A2
446	NCT02870452	University of Minho, Hospital Sao Joao; Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia; (NCT02870452, RCT520101.ID1825); [Last Updated: October 25, 2017].	A2
447	NCT02888223	Sinocelltech Ltd.; Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02888223, SCT800HA1); [Last Updated: September 2, 2016].	A3
448	NCT02895945	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 802 in CHA With Inhibitors; (NCT02895945, 241502); [Last Updated: October 23, 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
449	NCT02908243	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis, Changhua Christian Hospital, Taipei Medical University Hospital, Taipei Veterans General Hospital Taiwan, Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, Taichung Veterans General Hospital, China Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital; Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan; (NCT02908243, 141115); [Last Updated: September 20, 2016].	A1
450	NCT02911233	University Hospital Caen; Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity; (NCT02911233, 13-136); [Last Updated: September 22, 2016].	A2
451	NCT02912143	Ludwig-Maximilians - University of Munich, Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society; German Pediatric Hemophilia Research Database; (NCT02912143, GEPHARD, DRKS00011101); [Last Updated: January 27, 2017].	A2
452	NCT02919800	Opko Biologics; A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male; (NCT02919800, CP-5-002); [Last Updated: November 13, 2017].	A1
453	NCT02920398	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02920398, NN7088-4033, 2015-005327-63, U1111-1176-9253); [Last Updated: December 15, 2017].	A2
454	NCT02921945	Sinocelltech Ltd.; Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A; (NCT02921945, SCT800HA3); [Last Updated: October 3, 2016].	A2
455	NCT02922231	Baxalta now part of Shire, Shire; Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea; (NCT02922231, 251501); [Last Updated: October 23, 2017].	A1
456	NCT02923765	Chang Gung Memorial Hospital; Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients; (NCT02923765, 201601026B0); [Last Updated: October 31, 2016].	A1
457	NCT02930317	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co. Ltd; Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII （rFVIII）Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02930317, CTTQ-NXBYZ); [Last	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Updated: October 12, 2016].	
458	NCT02932618	Baxalta now part of Shire, Shire; BAX 111 rVWF in Pediatrics; (NCT02932618, 071102, 2016-001477-33); [Last Updated: January 26, 2018].	A1
459	NCT02938156	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; UK - EHL Outcomes Registry; (NCT02938156, RFH/9782); [Last Updated: January 8, 2018].	A6
460	NCT02938585	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A; (NCT02938585, NN7008-4028, U1111-1150-0765, CTR20160811); [Last Updated: December 4, 2017].	A1
461	NCT02941354	Novo Nordisk A/S; Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A; (NCT02941354, NN7008-4239, 2015-004379-56, U1111-1175-1191); [Last Updated: January 19, 2018].	A3
462	NCT02941783	Bayer; Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients; (NCT02941783, 18706, 2015/01011); [Last Updated: January 5, 2018].	A6
463	NCT02954575	Octapharma; Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02954575, WIL-27); [Last Updated: October 13, 2017].	A1
464	NCT02955004	Uppsala University Hospital, Swedish Heart Lung Foundation, Cardiome Pharma; Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling; (NCT02955004, UppsalaUH); [Last Updated: May 9, 2017].	A1
465	NCT02957630	Estetra; "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study"; (NCT02957630, MIT-Es0001-C201, 2016-001316-37); [Last Updated: March 22, 2017].	A1
466	NCT02962765	Octapharma; Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ; (NCT02962765, GENA-99); [Last Updated: July 24, 2017].	A1
467	NCT02971930	Bayer; Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A; (NCT02971930, 19144); [Last Updated: December 14, 2017].	A3
468	NCT02971969	Dimension Therapeutics; Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02971969, 101HEMB02); [Last Updated: January 18, 2017].	A1
469	NCT02973087	Baxalta now part of Shire, Shire; rVWF IN PROPHYLAXIS; (NCT02973087, 071301, 2016-001478-14);	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		[Last Updated: January 26, 2018].	
470	NCT02974855	Pfizer; PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia; (NCT02974855, B7841002, 2016-001885-27); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
471	NCT02976753	Swedish Orphan Biovitrum; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products; (NCT02976753, Sobi.Elocta-002); [Last Updated: September 19, 2017].	A1
472	NCT02979119	PedNet Haemophilia Research Foundation, Lund University Hospital; The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry); (NCT02979119, Version 5.1 June 2014); [Last Updated: November 6, 2017].	A3
473	NCT02993159	Northwestern University, National Cancer Institute (NCI), BHR Pharma LLC; Testing an Active Form of Tamoxifen (4-hydroxytamoxifen) Delivered Through the Breast Skin to Control Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) of the Breast; (NCT02993159, NCI 2015-06-04, P30CA060553, NCI-2016-01911, N01-CN-2012-00035, NWU2015-06-04, N01CN00035); [Last Updated: January 24, 2018].	A2
474	NCT02994407	Novo Nordisk A/S; Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A; (NCT02994407, NN7170-4213, U1111-1183-5111, 2016-002396-99, JapicCTI-173683); [Last Updated: January 3, 2018].	A3
475	NCT02996942	Lund University; Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A; (NCT02996942, 2012/118); [Last Updated: December 19, 2016].	A6
476	NCT02999308	Beijing Children's Hospital; A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children; (NCT02999308, CHIPS); [Last Updated: December 21, 2016].	A3
477	NCT03001830	University College London, Medical Research Council; Gene Therapy for Haemophilia A; (NCT03001830, UCL 13/0076, 2016-000925-38, MR/L013185/1); [Last Updated: June 16, 2017].	A2
478	NCT03002480	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography; (NCT03002480, 16-00501); [Last Updated: December 23, 2016].	A3
479	NCT03003533	Spark Therapeutics; A Gene Transfer Study for Hemophilia A; (NCT03003533, SPK-8011-101); [Last Updated: January 26, 2018].	A2
480	NCT03005444	Fourth Military Medical University; Anticoagulation for Advanced Cirrhotic Patients After TIPS;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		(NCT03005444, APPROACH); [Last Updated: August 1, 2017].	
481	NCT03006965	Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, Shire, Unidad de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica. Hospital La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz; Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®; (NCT03006965, PK HemoA-SP, STH-OCT-2016-01); [Last Updated: January 4, 2017].	A6
482	NCT03009591	Real Fundación Victoria Eugenia; Fascial Therapy in Elbow Hemophilic Arthropathy; (NCT03009591, HeL-Fascial); [Last Updated: September 28, 2017].	A2
483	NCT03013114	Shandong University; A Single-center Clinical Trial of Bortezomib in Management of Immune Thrombocyto-penia (ITP); (NCT03013114, ITP-Bortezomib); [Last Updated: January 6, 2017].	A1
484	NCT03020160	Hoffmann-La Roche, Chugai Pharmaceutical; A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A; (NCT03020160, BO39182, 2016-001094-33); [Last Updated: December 22, 2017].	A1
485	NCT03034044	Pfizer; Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe; (NCT03034044, B1831086); [Last Updated: October 10, 2017].	A1
486	NCT03054389	Baxalta now part of Shire, Shire; Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Thera-py for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews; (NCT03054389, 001601); [Last Updated: October 23, 2017].	A2
487	NCT03054662	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, World Federation of Hemophil-ia; Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast; (NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp); [Last Updated: February 20, 2017].	A2
488	NCT03055611	Swedish Orphan Biovitrum; A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B; (NCT03055611, Sobi.HAEM89-002); [Last Updated: September 19, 2017].	A6
489	NCT03061201	Sangamo Therapeutics; Dose-Ranging Study of Recom-binant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT03061201, SB-525-1603); [Last Updated: January 23, 2018].	A2
490	NCT03075670	Novo Nordisk A/S; A Trial Comparing Nonacog Beta	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B; (NCT03075670, NN7999-4260, 2016-001149-25, U1111-1180-7154); [Last Updated: January 12, 2018].	
491	NCT03091751	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Alpha-Nine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B; (NCT03091751, IG-404-1); [Last Updated: July 25, 2017].	A1
492	NCT03093480	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; A Study to Evaluate Efficacy of rFVIIIFc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study); (NCT03093480, 997HA402, 2017-000373-36); [Last Updated: January 10, 2018].	A2
493	NCT03095287	Grifols Therapeutics Inc.; Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy; (NCT03095287, GBI1406); [Last Updated: December 29, 2017].	A2
494	NCT03103542	Swedish Orphan Biovitrum, Bioverativ Therapeutics Inc.; Study of rFVIIIFc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies; (NCT03103542, Sobi.Elocta-003, 2017-000065-73); [Last Updated: January 18, 2018].	A2
495	NCT03136003	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society, St. Michael's Hospital Toronto, Nationwide Children's Hospital; DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A; (NCT03136003, 1000054948); [Last Updated: December 4, 2017].	A2
496	NCT03154437	Genentech Inc.; An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
497	NCT03157154	Nantes University Hospital; Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies; (NCT03157154, RC17_0150); [Last Updated: August 11, 2017].	A2
498	NCT03159663	Assiut University; Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients; (NCT03159663, Assiut1987); [Last Updated: May 23, 2017].	A2
499	NCT03168685	Healthcare Innovation Technology Lab, Bayer; Hemophilia Mobile App Usability Pilot; (NCT03168685, Pro00021564); [Last Updated: June 26, 2017].	A2
500	NCT03169972	Baxalta now part of Shire, Baxalta Japan Limited, Shire; ADYNOVATE Drug Use-Results Survey; (NCT03169972, 261601); [Last Updated: November 14, 2017].	A6
501	NCT03172208	Ablynx; Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		(NCT03172208, ALX0681-C103); [Last Updated: November 14, 2017].	
502	NCT03179748	Novo Nordisk A/S; Study Investigating Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients; (NCT03179748, NN7008-4253, U1111-1171-9845); [Last Updated: October 4, 2017].	A6
503	NCT03185897	Baxalta now part of Shire, Shire; Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia; (NCT03185897, 201601); [Last Updated: October 20, 2017].	A2
504	NCT03186677	ISU Abxis Co. Ltd., Catalyst Biosciences; Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients; (NCT03186677, ISU304-001/CB2679d); [Last Updated: July 28, 2017].	A1
505	NCT03188913	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute; Factor XIII in Major Burns Coagulation; (NCT03188913, PR(ATR)341/2016); [Last Updated: June 16, 2017].	A2
506	NCT03191799	Hoffmann-La Roche; A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT03191799, MO39129, 2016-004366-25); [Last Updated: January 9, 2018].	A2
507	NCT03196284	Novo Nordisk A/S; A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT03196284, NN7415-4310, U1111-1179-2925, 2016-000510-30, JapicCTI-173681); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
508	NCT03196297	Novo Nordisk A/S; A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors; (NCT03196297, NN7415-4255, U1111-1179-3872, 2016-000614-29, JapicCTI-173682); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
509	NCT03199794	Baxalta now part of Shire, Shire; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice; (NCT03199794, 241501); [Last Updated: December 22, 2017].	A2
510	NCT03204539	University of California Davis; INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF; (NCT03204539, 988465); [Last Updated: July 27, 2017].	A2
511	NCT03205163	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIIIFc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A);	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		(NCT03205163, 242HA101); [Last Updated: December 19, 2017].	
512	NCT03217032	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute; Gene Modified autoHST for Type A or B Hemophilia; (NCT03217032, GIMI-IRB-17007); [Last Updated: November 17, 2017].	A2
513	NCT03237273	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Pfizer; HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound; (NCT03237273, 63143); [Last Updated: August 2, 2017].	A3
514	NCT03248141	Pfizer; Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns; (NCT03248141, B1821056, HEMOBAFS); [Last Updated: January 10, 2018].	A3
515	NCT03264014	University of Pretoria, Novo Nordisk A/S, Medical Research Council South Africa; Combining Registry Data in Haemophilia: TARGET H; (NCT03264014, UP TARGET H); [Last Updated: August 28, 2017].	A2
516	NCT03272568	Emory University, Bioverativ Therapeutics Inc.; Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers; (NCT03272568, IRB00095067); [Last Updated: December 5, 2017].	A1
517	NCT03272737	Hospital Israelita Albert Einstein, Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo; Low Intensity Training Combined With KAATSU on Muscle Vasodilatation and Arterial Stiffness in the Elderly Population; (NCT03272737, 2016/07993-3); [Last Updated: September 25, 2017].	A1
518	NCT03276130	Swedish Orphan Biovitrum; Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B; (NCT03276130, Sobi.HAEM89-003); [Last Updated: December 8, 2017].	A2
519	NCT03286153	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), Seattle Children's Hospital, Oregon Health and Science University, Providence Health & Services; Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing; (NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing); [Last Updated: September 18, 2017].	A1
520	NCT03287999	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B; (NCT03287999, 11296); [Last Updated: September 19, 2017].	A3
521	NCT03299699	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia; (NCT03299699, 2017-06); [Last Updated: October 4, 2017].	A2
522	NCT03301376	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Occupa-	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tional Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort; (NCT03301376, 2016-51); [Last Updated: October 6, 2017].	
523	NCT03307980	Spark Therapeutics, Pfizer; Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B; (NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101); [Last Updated: October 12, 2017].	A1
524	NCT03313531	Lund University, Shire; Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay; (NCT03313531, TGA1); [Last Updated: January 22, 2018].	A3
525	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
526	NCT03322696	Raimondo De Cristofaro, Prof. Maurizio Pompili MD, Dr. Stefano Lancellotti PhD, Dr. Monica Sacco PhD, Dr. Federico Berruti PhD, Francesca Romana Ponziani, Dr. Maria Basso MD, Catholic University of the Sacred Heart; Adamts-13 Level as Predictive Biomarker for Development of Portal Vein Thrombosis in Liver Cirrhosis (Adapthro); (NCT03322696, 0014168/17); [Last Updated: October 26, 2017].	A1
527	NCT03327779	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry; (NCT03327779, WBDR); [Last Updated: October 31, 2017].	A3
528	NCT03342170	University Hospital Caen, Thong DAO, Annie BOREL-DERLON, Nathalie GANNE-CARRIE, Pierre NAHON, Sylvie CHEVRET; Influence of ABO Blood Group on the Risk of Complications in Alcoholic or Viral C Cirrhosis?; (NCT03342170, ABOCIRRALVIR); [Last Updated: November 20, 2017].	A1
529	NCT03344003	Octapharma; Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate; (NCT03344003, WIL-26); [Last Updated: December 4, 2017].	A2
530	NCT03358836	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), CSL Behring; Joint Health Study; (NCT03358836, Joint Health Study); [Last Updated: December 7, 2017].	A3
531	NCT03360149	University Hospital Brest; Health Practice of Hemophilia Patiente Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children; (NCT03360149, ECHANGE); [Last Updated: December 4, 2017].	A1
532	NCT03361137	Genentech Inc.; Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: January 10, 2018].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
533	NCT03363321	Pfizer; PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia; (NCT03363321, B7841003, 2017-001255-31); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
534	NCT03364998	Bayer; BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product; (NCT03364998, 19096, 2017-003201-18); [Last Updated: December 7, 2017].	A2
535	NCT03369444	University College London; A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT); (NCT03369444, UCL/15/0552); [Last Updated: December 12, 2017].	A1
536	NCT03370172	Baxalta now part of Shire, Shire; Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects; (NCT03370172, 201501, 2015-005576-22); [Last Updated: January 22, 2018].	A2
537	NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical; Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients; (NCT03370913, BMN 270-301, 2017-003215-19); [Last Updated: December 14, 2017].	A2
538	NCT03372993	AryoGen Pharmed Co.; Prospective, Non-interventional Study to Evaluate Immunogenicity of AryoSeven; (NCT03372993, ARY2016-01); [Last Updated: December 14, 2017].	A2
539	NCT03376516	Octapharma; Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT03376516, WIL-30); [Last Updated: December 18, 2017].	A1
540	NCT03379974	Nationwide Children's Hospital, The Hospital for Sick Children; Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A; (NCT03379974, IRB17-00290); [Last Updated: January 15, 2018].	A2
541	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: January 25, 2018].	A1
542	NCT03384277	Zhang Lei, Qilu Hospital of Shandong University, Tianjin First Central Hospital, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Henan Cancer Hospital, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital; Trial of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab; (NCT03384277, IHBDH-IIT2017006); [Last Updated: December 27, 2017].	A1
543	NCT03392974	BioMarin Pharmaceutical; Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg; (NCT03392974, BMN 270-302, 2017-003573-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		34); [Last Updated: January 8, 2018].	
544	NCT03405337	Bayer; Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies; (NCT03405337, 19529); [Last Updated: January 22, 2018].	A6
545	NCT03407651	Catalyst Biosciences; Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B; (NCT03407651, MAA-201); [Last Updated: January 25, 2018].	A2
WHO ICTRP			
546	ACTRN12605000224628	University University of Sydney; The effect of an exercise intervention on quality of life, aerobic fitness and strength in children with haemophilia; (ACTRN12605000224628); [Last Updated: 22 February 2013].	A2
547	ACTRN12605000764639	Hospital Department of Clinical Haematology, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria; The pharmacokinetics of plasma-derived Factor XIII in children with congential Factor XIII Deficiency.; (ACTRN12605000764639); [Last Updated: 22 February 2013].	A2
548	ACTRN12606000172505	Charities/Societies/Foundations Haemophilia Foundation of Australia; Balance, strength and related falls risk factors in people with haemophilia and other bleeding disorders (PWH), and feasibility of a targeted home exercise program to improve balance.; (ACTRN12606000172505); [Last Updated: 22 February 2013].	A2
549	ACTRN12614000662662	Individual Dr Anne Powell, Dr Candice Law Comparison of Contrast Enhanced UltraSound to Magnetic Resonance Imaging for the detection of synovitis in patients with haemophilic arthropathy. A pilot study; (ACTRN12614000662662); [Last Updated: 30 June 2014].	A2
550	ACTRN12615000311550	Hospital Alfred Hospital, Monash University Examining the effect of 1g of Tranexamic Acid (TXA) on the functional fibrinolysis assay in patients with hereditary bleeding disorder (HBD) who are having dental or endoscopic procedures compared with healthy controls.; (ACTRN12615000311550); [Last Updated: 7 April 2015].	A2
551	ACTRN12617000819325	Brien Holden Vision Institute; Prospective, double-masked, bilateral wear, crossover, dispensing clinical trial to compare the visual performance between a new commercially-available contact lens design which utilise digital zone optics, prototype contact lens designs which utilise higher-order spherical aberrations to increase depth-of-focus and a commercially-available single vi-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		sion contact lens; (ACTRN12617000819325); [Last Updated: 21 August 2017].	
552	ACTRN12617001099314	Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital, Spark Therapeutics, Inc.; Genotype and Adeno-Associated Virus (AAV) Immune Status of Patients with Inherited Blood Diseases (Haemophilia A and B); (ACTRN12617001099314, None); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
553	ChiCTR-DDC-16008749	Shenzhen Children's Hospital ultrasound department; Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences ultrasound department; Children with hemophilia arthropathy ultrasound quantitative score of a prospective, multi-center collaborative research; (ChiCTR-DDC-16008749); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
554	ChiCTR-ONC-17011186	Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China; The observation of joint function change rule on children with severe hemophilia A in different treatment conditions; (ChiCTR-ONC-17011186); [Last Updated: 22 May 2017].	A1
555	ChiCTR-OPC-16008561	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi’an Xincheng Yida Hospital; Etiological classification of hemophilia and study on the efficacy and safety of non-blood productmedicine in treating hemophlilia treatment; (ChiCTR-OPC-16008561); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
556	ChiCTR-OPN-16008549	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi’an Xincheng Yida Hospital; The principle of hemostasis complementarity and study on the efficacy and safety of non-blood product medicine-xueyou mixture in treating hemophlilia; (ChiCTR-OPN-16008549); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
557	ChiCTR-OPN-16008563	Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi’an Xincheng Yida Hospital; Study on the efficacy and safety of five in one therapy for graded treatment of haemophilic arthritis and characters of hemophilia arthropathy; (ChiCTR-OPN-16008563); [Last Updated: 18 April 2017].	A2
558	ChiCTR-ORC-17010856	Guangzhou Women and Children's Medical Center; Evaluation of joint health status in children hemophilia; (ChiCTR-ORC-17010856); [Last Updated: 18 April 2017].	A3
559	ChiCTR-RRC-17013381	Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College; China Acquired Hemophilia Registry; (ChiCTR-RRC-17013381); [Last Updated: 20 November 2017].	A1
560	CTRI/2009/091/000027	Celestial Biologics Limited; An Open, Prospective, Non-comparative, Multicenter Study to Estimate the recovery	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		after a single infusion of Human Factor VIII Factocel 250 I.U. in patients of Haemophilia A; (CTRI/2009/091/000027); [Last Updated: 8 January 2018].	
561	CTRI/2009/091/001059	Sintesi Research, Max Neeman International Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomized, Open Label, Clinical Trial. ; (CTRI/2009/091/001059, ABB-09-001); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
562	CTRI/2011/06/001798	Baxter Innovations GmbH; Phase 1, Prospective, Dose-Escalation/Finding Study to Evaluate Pharmacokinetics and Immediate Tolerability of Recombinant Activated FVII (rFVIIa BI) in Patients with Hemophilia A or B and Inhibitors; (CTRI/2011/06/001798, 020801, 2009-012589-29, U1111-1119-9530); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
563	CTRI/2012/04/002596	Sintesi Research Srl, Max Neeman International Open Label, Phase III, Multicenter study on Pharmacokinetic, Efficacy and Safety evaluation of Kedrion Factor VIII concentrate (EMOCLOT) in 50 previously treated Haemophilia A Children. ; (CTRI/2012/04/002596, KB053 Version 01 dated 19 September 2011); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
564	CTRI/2012/07/002772	Biogen Idec Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A - ASPIRE; (CTRI/2012/07/002772, 8HA01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
565	CTRI/2013/07/003796	Pharmasyntez JSC Russia; An International, Multicenter, Prospective, Randomized, Single-blind, Parallel Design Study on the Efficacy and Safety of HemoRelÂ®-A Lyophilized for Intravenous Solution Versus the Registered Agent of Immunateâ?¢ Lyophilized for Intravenous Solution in Treatment and Prevention of Bleeding in Patients with Hemophilia A (Congenital Clotting Factor VIII Deficiency) or Acquired Coagulation Factor VIII Deficiency; (CTRI/2013/07/003796, FS-GRA01 (Version No.: 3.0, Dated: 01/04/2013)); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
566	CTRI/2014/03/004494	BAYER AWARD; Assessment of the effectiveness of prophylactic replacement of lower than â??standardâ?? doses of clotting factor concentrates in children with	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		severe hemophilia A - MUSFIH-PRO; (CTRI/2014/03/004494, Protocol version 01 dated 01Mar2012); [Last Updated: 8 January 2018].	
567	CTRI/2014/07/004749	Sintesi Research, JSS Medical Research India Private Limited Immune Tolerance Induction, by Factor VIII concentrate containing von Willebrand factor, in severe or moderate haemophilia A patients with inhibitors.; (CTRI/2014/07/004749, FCG-CNS- 001 (Version 2.0 dated 03-July-2013)); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
568	CTRI/2014/12/005277	Jawaharlal Institute of Post Graduate Medical Education and Research; Efficacy of once weekly prophylactic therapy in prevention of clinically significant bleeds in patients with severe Hemophilia A; (CTRI/2014/12/005277); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
569	CTRI/2014/12/005330	Hemophilia Federation of India, Hemophilia Federation India A Novel Approach Of Maintaining Knee Range Of Movement Following An Acute Knee Bleed In Patients With Hemophilia, With The Use Of A Low Temperature Thermoplastic Splint By A Trained Family Member; (CTRI/2014/12/005330); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
570	CTRI/2015/11/006373	Octapharma Pharmazeutika ProduktionsgesmbH, JSS Medical Research India Private Limited Extension Study for Patients who completed GENA-05 (Nuprotect)-to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII.; (CTRI/2015/11/006373, Gena-15, Version 01 dated 18 September 2013.); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
571	CTRI/2017/10/009966	Dr Anupam Dutta; An observational study to evaluate haemostasis action of VELSEAL-T in haemophilia patients with external bleeding; (CTRI/2017/10/009966, AMC/P01-2017/CT/VT V1.0, Date-04/04/2017); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
572	CTRI/2017/11/010392	Hema chandran R Youth Research Foundation Chandrans Anti-Dnv decoction; (CTRI/2017/11/010392, IYTF/2017/10/006); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
573	DRKS00000556	Firma Baxter GmbH; AHEAD: ADVATE (Octocog alfa) Hemophilia A Outcome Database - AHEAD; (DRKS00000556, 260/09); [Last Updated: 2 January 2018].	A6
574	DRKS00010176	Goethe Universitätsklinikum; Evaluation of clinical and functional parameters in patients with Hemophilia aged above 60 years - Hem_in_elderly; (DRKS00010176, 56/16); [Last Updated: 2 January 2018].	A2
575	DRKS00012529	Universitätsklinikum BonnKlinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie; Preoperative risk factors in joint replacement surgery - A prospective risk calculating model to estimate postoperative medical complica-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tions and IMC/ICU transmission; (DRKS00012529); [Last Updated: 2 January 2018].	
576	EUCTR2004-000219-24-GB	Wyeth Pharmaceuticals; A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy - N/A; (EUCTR2004-000219-24-GB, 3082A-101342, N/A); [Last Updated: 1 May 2012].	A3
577	EUCTR2004-001623-38-AT	Baxter AG; Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients with Hemophilia A - PUP Study; (EUCTR2004-001623-38-AT, 060103); [Last Updated: 22 April 2013].	A1
578	EUCTR2004-002648-88-GB	Wyeth Pharmaceuticals; In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX) - Basophil Clinical Study; (EUCTR2004-002648-88-GB, 3090A-101795, N/A).	A1
579	EUCTR2004-003727-12-DE	Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) - Refacto/Advate PK switch; (EUCTR2004-003727-12-DE, 3082A-101711); [Last Updated: 1 May 2012].	A2
580	EUCTR2005-000347-29-GB	Baxter AG; ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A - Advate Prophylaxis Phase IV; (EUCTR2005-000347-29-GB, 060201); [Last Updated: 18 April 2012].	A1
581	EUCTR2005-000720-16-HU	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients with Hemophilia A; (EUCTR2005-000720-16-HU, 3082B2-310-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
582	EUCTR2005-000891-42-	Novo Nordisk A/S; A randomised, open-label, multi-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	DK	centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recombinant factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in haemophilia patients in a non-bleeding state; (EUCTR2005-000891-42-DK, NN1731-1668); [Last Updated: 19 March 2012].	
583	EUCTR2005-001579-37-SE	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery - Study 311; (EUCTR2005-001579-37-SE, 3082B2-311-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
584	EUCTR2005-002757-45-GB	Bayer HealthCare LLC/Biological Products; A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment; (EUCTR2005-002757-45-GB, 11859); [Last Updated: 18 April 2012].	A1
585	EUCTR2005-004435-22-CZ	OCTAPHARMA AG; INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEAMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE - AVI-40-3; (EUCTR2005-004435-22-CZ, AVI-40-3); [Last Updated: 12 January 2015].	A1
586	EUCTR2005-005103-41-DK	Anne Mette Hvas; Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid.; (EUCTR2005-005103-41-DK, 8200); [Last Updated: 14 November 2016].	A3
587	EUCTR2005-005246-40-HU	Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs; A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe Hemophilia B.; (EUCTR2005-005246-40-HU, 3090A1-400-WW); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
588	EUCTR2005-005697-71-AT	Baxalta Innovations GmbH; Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infusion (CI) versus Intermittent Bolus Infusion (BI) in Subjects with Severe or Moderately Severe Hemophilia A Undergoing Major Orthopedic Surgery - Advate Randomized Surgery; (EUCTR2005-005697-71-AT, 060402, NCT00357656); [Last Updated: 11 April 2016].	A2
589	EUCTR2005-005711-17-GB	St. Jude Children's Research Hospital; AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B - Haemophilia B gene transfer; (EUCTR2005-005711-17-GB, AGT4HB); [Last Updated: 14 November 2016].	
590	EUCTR2005-006186-14-IT	KEDRION; Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previously Treated Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients - FIX PK/PD; (EUCTR2005-006186-14-IT, KB037); [Last Updated: 22 December 2015].	A1
591	EUCTR2006-002635-24-PL	Grifols Biological Inc; A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEN IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A; (EUCTR2006-002635-24-PL, GBI04-01); [Last Updated: 21 January 2013].	A3
592	EUCTR2006-003148-51-GB	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - F13CD-1725; (EUCTR2006-003148-51-GB, F13CD-1725); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
593	EUCTR2006-004458-26-NL	Bayer Healthcare LLC; Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to once-a-week prophylaxis treatment and to on-demand treatment with rFVIII-FS reconstituted with water for injection in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2006-004458-26-NL, 12332); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
594	EUCTR2006-004879-35-GB	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital haemophilia patients with inhibitors.Trial phase: 2; (EUCTR2006-004879-35-GB, NN1731-1804); [Last Updated: 21 August 2017].	A2
595	EUCTR2007-003718-32-DE	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2007-003718-32-FR, BAY 79-4980 / 12781, 2007-003718-32-DE); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
596	EUCTR2007-003718-32-	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	FR	double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A; (EUCTR2007-003718-32-FR, BAY 79-4980 / 12781, 2007-003718-32-DE); [Last Updated: 19 March 2012].	
597	EUCTR2007-004017-33-FR	Wyeth Pharmaceuticals France; Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX.; (EUCTR2007-004017-33-FR, 3090X1-4405); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
598	EUCTR2007-004834-18-DE	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY - Advate rAHF-PFM versus Recombinate rAHF; (EUCTR2007-004834-18-DE, 060601); [Last Updated: 19 March 2012].	A3
599	EUCTR2008-001104-23-BG	CSL Behring GmbH; A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A.; (EUCTR2008-001104-23-BG, CSLCT-BIO-07-47); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
600	EUCTR2008-001563-11-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A.; (EUCTR2008-001563-11-DE, GENA-01); [Last Updated: 28 April 2014].	A1
601	EUCTR2008-002037-67-BG	Grifols Biologicals Inc.; EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B); (EUCTR2008-002037-67-BG, IG404/1); [Last Updated: 7 January 2013].	A1
602	EUCTR2008-006424-54-SE	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients with Inhibitors; (EUCTR2008-006424-54-SE, NN7128-1907); [Last Updated: 12 June 2012].	A2
603	EUCTR2008-006465-85-	AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CA-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	IT	REGGI; Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated. - ND; (EUCTR2008-006465-85-IT, BENEFIX); [Last Updated: 19 March 2012].	
604	EUCTR2008-007016-15-IT	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITH OR WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.NAÏVE; (EUCTR2008-007016-15-IT, RES.I.ST. NAÏVE); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
605	EUCTR2008-007019-33-IT	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.EXPERIENCED; (EUCTR2008-007019-33-IT, RES.I.ST. EXPERIENCED); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
606	EUCTR2008-007347-13-BG	Baxter Innovations GmbH; Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated patients with severe hemophilia A: a Phase IV, open-label, prospective, randomized, controlled, crossover, multiple center study - Advate 3000; (EUCTR2008-007347-13-BG, 060801); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
607	EUCTR2008-007883-41-FI	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - Mentor™2; (EUCTR2008-007883-41-FI, F13CD-3720(Mentor™2)); [Last Updated: 7 December 2015].	A1
608	EUCTR2008-007997-39-DE	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings; (EUCTR2008-007997-39-DE, B1831004(3082B2-4432-WW)); [Last Updated: 19 August 2013].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
609	EUCTR2008-008378-29-FR	CHU de Saint-Etienne; A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction - OBSITI; (EUCTR2008-008378-29-FR, 0808128); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
610	EUCTR2008-008436-93-DE	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings; (EUCTR2008-008436-93-DE, B1831006(3082B2-4434-WW)); [Last Updated: 13 March 2017].	A1
611	EUCTR2009-010147-14-DE	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy - MRI; (EUCTR2009-010147-14-DE, Bay 14-2222/12948); [Last Updated: 14 August 2012].	A3
612	EUCTR2009-010172-21-ES	Elena Santagostino; An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inhibidores - ENJOIH 01; (EUCTR2009-010172-21-ES, ENJOIH01); [Last Updated: 26 August 2013].	A2
613	EUCTR2009-011055-43-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A; (EUCTR2009-011055-43-DE, GENA-08, NCT01125813); [Last Updated: 11 February 2013].	A1
614	EUCTR2009-011145-18-GB	Bio Products Laboratory Ltd; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Treatment of Severe and Moderate Factor X Deficiency - A PK study of BPL's FX in patients with FX deficiency; (EUCTR2009-011145-18-GB, TEN01); [Last Updated: 7 April 2014].	A1
615	EUCTR2009-012150-20-CZ	Bayer HealthCare AG; A phase II/III, randomized, crossover, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973); (EUCTR2009-012150-20-CZ, BAY81-8973/14319); [Last Updated: 5 August 2013].	A1
616	EUCTR2009-013227-28-FR	LFB BIOTECHNOLOGIES; A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (FVIII:C<1%) Haemophilia A; (EUCTR2009-013227-28-FR, F8VR-0624); [Last Updated: 19 March 2012].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
617	EUCTR2009-014295-21-SE	Biogen Idec Hemophilia Inc.; B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B - B-Long; (EUCTR2009-014295-21-SE, 998HB102); [Last Updated: 11 March 2013].	A1
618	EUCTR2009-016029-32-IT	STRUTTURA SEMPLICE GESTIONE-ORG.-FUNZ. HUB EMOFILIA; MECHANISM OF ACTION AND EFFICACY OF AN ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN BASED ON MODULATION OF IMMUNE RESPONSES: A NEW CHANCE FOR HAEMOPHILIA PATIENTS WITH REFRACTORY INHIBITORS ? - ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN; (EUCTR2009-016029-32-IT, ITI-CE-PR); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
619	EUCTR2009-016719-39-CZ	Baxter Innovations GmbH; IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level =2%) Hemophilia B Who are Planned to Enter BAX 326 Study 250901 to investigate a New Recombinant FIX Concentrate - IMMUNINE Pre-Treatment Study; (EUCTR2009-016719-39-CZ, 050901); [Last Updated: 18 September 2012].	A1
620	EUCTR2009-016720-31-GB	Baxter Innovations GmbH, Baxter Healthcare Corporation BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level = 2%) Hemophilia B - BAX 326 pivotal; (EUCTR2009-016720-31-GB, 250901); [Last Updated: 16 October 2012].	A1
621	EUCTR2010-018477-38-DE	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B.; (EUCTR2010-018477-38-DE, CSL654_2001); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
622	EUCTR2010-018644-14-DE	Octapharma AG; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A; (EUCTR2010-018644-14-DE, GENA-03); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
623	EUCTR2010-020113-85-DE	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Fac-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia A (=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors). - SWIFT-ITI; (EUCTR2010-020113-85-DE, CSLCT-BIO-l0-67); [Last Updated: 24 March 2014].	
624	EUCTR2010-020224-22-FR	PTC Therapeutics, Inc; A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (EUCTR2010-020224-22-FR, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: 19 March 2012].	A2
625	EUCTR2010-020558-33-GB	Biogen Idec Hemophilia, Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A - A-LONG; (EUCTR2010-020558-33-GB, 997HA301, 2010-020558-33-SE); [Last Updated: 5 November 2012].	A1
626	EUCTR2010-021781-29-HU	Bayer HealthCare AG; A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy - LEOPOLD-KIDS; (EUCTR2010-021781-29-HU, BAY81-8973/13400); [Last Updated: 19 March 2012].	A1
627	EUCTR2010-023069-24-FR	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm™2; (EUCTR2010-023069-24-FR, NN7999-3747); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
628	EUCTR2010-023070-40-FR	Novo Nordisk A/S; An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm™3; (EUCTR2010-023070-40-FR, NN7999-3773); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
629	EUCTR2010-023072-17-FR	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigm™4; (EUCTR2010-023072-17-FR, NN7999-3775); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
630	EUCTR2010-023242-69-DE	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01; (EUCTR2010-023242-69-DE, GENA-11); [Last Updated: 2 September 2013].	A1
631	EUCTR2010-023666-46-	LFB BIOTECHNOLOGIES; EFFICACY AND SAFE-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	PL	TY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES; (EUCTR2010-023666-46-PL, F8VR-1006); [Last Updated: 22 October 2012].	
632	EUCTR2010-023803-92-GB	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors - adept™2; (EUCTR2010-023803-92-GB, NN1731-3562); [Last Updated: 22 October 2012].	A2
633	EUCTR2010-023921-39-GB	Novo Nordisk A/S; Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A; (EUCTR2010-023921-39-GB, NN7008-3893); [Last Updated: 2 October 2012].	A2
634	EUCTR2011-000323-33-DE	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/PD in an intra-individual crossover design compared with one fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150. - A Phase 2/ 3 trial to evaluate the efficacy and safety of BAY86-6150; (EUCTR2011-000323-33-DE, BAY86-6150, IMPACT15534); [Last Updated: 26 August 2013].	A2
635	EUCTR2011-000410-18-AT	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A - EARLY PROPHYLAXIS IMMUNOLOGIC CHALLENGE (EPIC) STUDY; (EUCTR2011-000410-18-AT, 061002); [Last Updated: 19 November 2012].	A1
636	EUCTR2011-000413-39-GB	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level = 2%) Hemophilia B Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - BAX 326 Surgery; (EUCTR2011-000413-39-GB, 251002, 251002); [Last Updated: 11 September 2012].	A1
637	EUCTR2011-001033-16-GB	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A - guardian™4; (EUCTR2011-001033-16-GB, NN7008-3809); [Last Updated: 2 October 2017].	
638	EUCTR2011-001142-15-NL	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 2; (EUCTR2011-001142-15-NL, NN7088-3859); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
639	EUCTR2011-001144-30-NL	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A - pathfinder™ 3; (EUCTR2011-001144-30-NL, NN7088-3860); [Last Updated: 24 March 2014].	A2
640	EUCTR2011-001785-17-GB	Octapharma AG; Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII - GENA-13; (EUCTR2011-001785-17-GB, GENA-13, UK Amendment 01 dated 19/08/2011); [Last Updated: 11 November 2013].	A1
641	EUCTR2011-001899-18-GB	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (EUCTR2011-001899-18-GB, OBI-1-302); [Last Updated: 13 May 2013].	A2
642	EUCTR2011-002393-23-DE	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study; (EUCTR2011-002393-23-DE, CSL627_1001); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
643	EUCTR2011-002415-28-DE	CSL Behring GmbH; A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (EUCTR2011-002415-28-DE, CSL654_3001); [Last Updated: 16 November 2015].	A1
644	EUCTR2011-002437-19-GB	Baxter Innovations GmbH; BAX326 (RECOMBINANT FACTOR IX): A PHASE 2/3 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, AND IMMUNOGENICITY IN PREVIOUSLY TREATED PEDIATRIC PATIENTS WITH SEVERE (FIX LEVEL < 1%) OR MODERATELY SEVERE (FIX LEVEL = 2%) HEMOPHILIA B - BAX326 Pediatric; (EUCTR2011-002437-19-GB, 251101); [Last	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Updated: 17 June 2013].	
645	EUCTR2011-006032-23-AT	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children with Hemophilia B; (EUCTR2011-006032-23-AT, CSL654_3002); [Last Updated: 1 December 2014].	A1
646	EUCTR2012-001039-30-DE	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain; (EUCTR2012-001039-30-DE, BetHäm2012); [Last Updated: 7 December 2015].	A2
647	EUCTR2012-001309-26-DE	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.; (EUCTR2012-001309-26-GB, CSL689_2001, 2012-001309-26-DE); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
648	EUCTR2012-001309-26-GB	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors.; (EUCTR2012-001309-26-GB, CSL689_2001, 2012-001309-26-DE); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
649	EUCTR2012-001336-65-HU	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A; (EUCTR2012-001336-65-HU, CSL627_3002); [Last Updated: 10 July 2015].	A1
650	EUCTR2012-001445-40-GB	Green Cross Corporation; Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A - GreenGene F_P3; (EUCTR2012-001445-40-GB, GreenGeneF_P3); [Last Updated: 22 July 2013].	A2
651	EUCTR2012-001669-34-AT	Med. Univ. Wien, Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie; Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavor of Factor VIII - FVIII PK Study; (EUCTR2012-001669-34-AT); [Last Updated: 10 July 2015].	A3
652	EUCTR2012-005489-37-DE	CSL Behring GmbH; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (EUCTR2012-005489-37-DE, CSL654_3003); [Last Updated: 3 April 2017].	A1
653	EUCTR2013-000909-24-	Erasmus MC; "OPTI-CLOT": Peri-Operative Pharmaco-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	NL	kineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia. - OPTICLOT; (EUCTR2013-000909-24-NL, 201302-OPTICLOT, 4121); [Last Updated: 20 February 2017].	
654	EUCTR2013-001359-11-GB	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - Ph 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures; (EUCTR2013-001359-11-GB, 261204); [Last Updated: 3 April 2017].	A2
655	EUCTR2013-001556-35-GB	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A; (EUCTR2013-001556-35-GB, GENA-21); [Last Updated: 10 July 2015].	A1
656	EUCTR2013-002686-19-IT	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS; (EUCTR2013-002686-19-IT, HIPS-2013); [Last Updated: 10 February 2014].	A1
657	EUCTR2013-003013-18-GB	Biogen Idec Research Ltd; A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-003013-18-GB, 997HA307); [Last Updated: 4 August 2015].	A1
658	EUCTR2013-003240-23-IE	St. James' Hospital; PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial) - PERSONAL trial; (EUCTR2013-003240-23-IE, 967908487); [Last Updated: 7 September 2015].	A6
659	EUCTR2013-003262-13-GB	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-003262-13-GB, CSL627_3001); [Last Updated: 10 April 2017].	A1
660	EUCTR2013-003629-27-IE	Bioverativ Therapeutic Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia B - 998HB303 Ireland; (EUCTR2013-003629-27-IE, 998HB303); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
661	EUCTR2013-003742-16-GB	Cangene Europe Limited; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B; (EUCTR2013-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		003742-16-GB, IB1001-04); [Last Updated: 4 August 2015].	
662	EUCTR2013-003997-28-GB	Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH,; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII; (EUCTR2013-003997-28-GB, GENA-15); [Last Updated: 3 February 2014].	A1
663	EUCTR2013-004025-88-DE	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A - pathfinder™6; (EUCTR2013-004025-88-DE, NN7088-3908); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
664	EUCTR2013-004383-62-GB	Green Cross Corporation; An open label Safety and Efficacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (EUCTR2013-004383-62-GB, GreenGene™F_E_P3); [Last Updated: 3 April 2017].	A2
665	EUCTR2013-005512-10-GB	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A -; (EUCTR2013-005512-10-GB, 997HA306); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
666	EUCTR2013-005579-42-DK	uniQure biopharma B.V.; A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX) administered to adult patients with severe or moderately severe haemophilia B - Phase I/II trial of AAV5-hFIX in severe or moderately severe haemophilia B; (EUCTR2013-005579-42-DK, CT-AMT-060-01); [Last Updated: 14 March 2016].	A1
667	EUCTR2014-000742-30-LT	Baxter Innovations GmbH; A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated pediatric patients with severe hemophilia A - BAX 855 Pediatric; (EUCTR2014-000742-30-LT, 261202, NCT02210091); [Last Updated: 10 July 2015].	A1
668	EUCTR2014-003880-38-GB	BioMarin Pharmaceutical Inc.; A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Pa-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tients with Severe Haemophilia A; (EUCTR2014-003880-38-GB, 270-201); [Last Updated: 20 February 2017].	
669	EUCTR2014-005435-14-NL	Erasmus University Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A. - DAVID; (EUCTR2014-005435-14-NL, 104616); [Last Updated: 30 May 2016].	A1
670	EUCTR2014-005477-37-GB	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe Hemophilia A - BAX 855 PK-guided Dosing; (EUCTR2014-005477-37-GB, 261303); [Last Updated: 21 August 2017].	A1
671	EUCTR2015-001395-21-GB	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC; (EUCTR2015-001395-21-GB, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: 11 December 2017].	A2
672	EUCTR2015-001486-67-BG	Dimension Therapeutics, Inc.; A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (EUCTR2015-001486-67-BG, 101HEMB01, 16543); [Last Updated: 11 December 2017].	A1
673	EUCTR2015-002136-40-BG	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) - BAX855 PUP study; (EUCTR2015-002136-40-BG, 261203); [Last Updated: 4 September 2017].	A1
674	EUCTR2015-005327-63-NL	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A - pathfinder™7; (EUCTR2015-005327-63-NL, NN7088-4033); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
675	EUCTR2015-005521-39-GB	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures - BAX802 in Congenital Hemophilia A with Inhibitors; (EUCTR2015-005521-39-GB,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		241502); [Last Updated: 8 August 2016].	
676	EUCTR2015-005524-26-ES	Grifols Biologicals Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIIIIVWF Alphanate® in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemophilia A.; (EUCTR2015-005524-26-ES, GBI1406, 016703); [Last Updated: 8 August 2016].	A2
677	EUCTR2016-000072-17-GB	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS; (EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071, NCT02847637); [Last Updated: 9 January 2017].	A1
678	EUCTR2016-000073-21-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS; (EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992); [Last Updated: 13 June 2016].	A2
679	EUCTR2016-000510-30-SE	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors - explorer™4; (EUCTR2016-000510-30-SE, NN7415-4310); [Last Updated: 3 July 2017].	A2
680	EUCTR2016-000614-29-SE	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors - explorer™5; (EUCTR2016-000614-29-SE, NN7415-4255); [Last Updated: 3 July 2017].	A1
681	EUCTR2016-001094-33-ES	Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY; (EUCTR2016-001094-33-ES, BO39182); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
682	EUCTR2016-001464-11-IE	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX; (EUCTR2016-001464-11-IE, ALN-AT3SC-004); [Last Updated: 2 October 2017].	A1
683	EUCTR2016-001875-57-NL	Erasmus University Medical Center Rotterdam; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions - Little-DAVID; (EUCTR2016-001875-57-NL, 106524); [Last Updated: 8 May 2017].	A1
684	EUCTR2016-001885-27-	Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017;	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	PL	A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA; (EUCTR2016-001885-27-PL, B7841002); [Last Updated: 8 January 2018].	
685	EUCTR2016-002396-99-DE	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A - alleviate 1; (EUCTR2016-002396-99-DE, NN7170-4213, 2016-002396-99-AT); [Last Updated: 16 January 2017].	A2
686	EUCTR2016-003681-34-BG	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (EUCTR2016-003681-34-BG, WIL-27, 2016-003681-34-HU); [Last Updated: 13 November 2017].	A1
687	EUCTR2016-003821-40-GB	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial -; (EUCTR2016-003821-40-GB, NN7170-4345); [Last Updated: 8 May 2017].	A2
688	EUCTR2016-004087-19-ES	Alnylam Pharmaceuticals, Inc.; ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing agent prophylaxis. - ATLAS-PPX; (EUCTR2016-004087-19-ES, ALN-AT3SC-009); [Last Updated: 16 October 2017].	A2
689	EUCTR2016-004366-25-PT	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS; (EUCTR2016-004366-25-PT, MO39129); [Last Updated: 30 October 2017].	A2
690	IRCT201010174952N1	tarbiat modares university; The Effect of 6 Weeks Resistance Training and Combined Resistance Training with Pulsed Electromagnetic Stimulation on bone biomarkers and Balance in Severe Haemophilia A with Osteoporosis -; (IRCT201010174952N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A1
691	IRCT201104106161N1	Fondazione Angelo Bianchi Bonomi; Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs)	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		when Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates - SIPPET; (IRCT201104106161N1); [Last Updated: 17 November 2015].	
692	IRCT201202106302N2	AryoGen Biopharma Company; Efficacy analysis of Recombinant factor VIIa (Aryogen) in Comparison with Novoseven® on patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors -; (IRCT201202106302N2); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
693	IRCT2013020612380N1	Aryogen biopharma co.; Comparing the cost-effectiveness of two alternative bypassing agents (aryo-seven & feiba) for patients with hemophilia A complicated by an inhibitor in Iran -; (IRCT2013020612380N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A6
694	IRCT2014082018870N1	Saman daroo 8 Pharmaceutical Company; Study on Safety and Efficacy of the Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company (Safacto) in Comparing with Plasma-derived Factor VIII in Patients with Sever Hemophilia A,Exposing to Factor VIII for More Than 50 Days. -; (IRCT2014082018870N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
695	IRCT2014101218870N2	Saman daroo 8 Pharmaceutical Company; Study on Safety and Efficacy of the Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company (Safacto) in Comparing with Recombinant Factor VIII of Pfizer Pharmaceutical Company (Xyntha) in Patients with Sever Hemophilia A,Exposing to Factor VIII for More Than 50 Days -; (IRCT2014101218870N2); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
696	IRCT2014101418833N1	Vice-chancellor for research -Shiraz University of Medical Science; Effect of educational video games on self efficacy among 8-12 year old hemophilia children -; (IRCT2014101418833N1); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
697	IRCT201502079267N4	Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences; The effect of psychological empowerment on using coping mechanisms, stress, anxiety and depression in hemophiliac adolescents in comparison without taking it; (IRCT201502079267N4); [Last Updated: 17 November 2015].	A2
698	IRCT2016120231193N1	AryoGen Pharmed; A Randomized, Multi-center, Single Dose, Cross over Study Comparing the Pharmacokinetic of Bio-similar EPTACOG Alfa with NOVOSEVEN®, in Patients with Congenital Factor VII Deficiency; (IRCT2016120231193N1); [Last Updated: 31 January 2017].	A2
699	IRCT2017021831193N2	AryoGen Pharmed; A Randomized, Multicenter, Double	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		blind, Single doses Study Comparing the Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety of Biosimilar EP-TACOG Alfa with Novoseven®, in Patient with Hemophilia A or B with Inhibitors; (IRCT2017021831193N2); [Last Updated: 21 August 2017].	
700	ISRCTN02847428	Baxter (Italy); To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Hilterapia® (High Intensity Laser Therapy) in the chronic articular inflammatory processes in haemophilic adult patients: an interventional pilot multicentre study; (ISRCTN02847428, HILT-haemophilia-2011); [Last Updated: 27 February 2017].	A1
701	ISRCTN04929580	Radboud University Nijmegen Medical Center (Netherlands); In vivo changes in haemostasis after intravenous administration of plasma-derived factor VII and recombinant factor VII(a): a randomised controlled cross over multicentre intervention study; (ISRCTN04929580, PSTOL20); [Last Updated: 17 October 2016].	A2
702	ISRCTN57549638	Octapharma GmbH; Prevention of bleeding in haemophilia A by prophylactic treatment with Nuwiq® : a prospective, multi-national, non-interventional study to evaluate routine practice prophylactic treatment schedules – NIS-Previq; (ISRCTN57549638, GENA-100); [Last Updated: 17 October 2016].	A1
703	ISRCTN63283043	Canterbury Christ Church University (UK); Nurse-facilitated Adherence Therapy for Haemophilia (An-THem Trial): a cluster randomised controlled trial; (ISRCTN63283043, 13/SC/0549); [Last Updated: 27 November 2017].	A2
704	ISRCTN71212110	Octapharma AG (Switzerland); Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII; (ISRCTN71212110, GENA-03); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
705	ISRCTN87293301	Octapharma AG (Switzerland); Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A; (ISRCTN87293301, 2008-006172-29, GENA-09); [Last Updated: 13 January 2015].	A2
706	ISRCTN90038418	Octapharma AG (Switzerland); Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A; (ISRCTN90038418, 2009-014422-41, GENA-04); [Last Updated: 13 January 2015].	A2
707	ISRCTN95296852	Oxford University Hospitals NHS Trust; Global haemostasis assays: their use in patients with haemophilia; (ISRCTN95296852, 1.0); [Last Updated: 17 October	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		2016].	
708	JPRN-JapicCTI-152888	Chugai Pharmaceutical Co., Ltd., F. Hoffmann-La Roche Ltd.; Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers; (JPRN-JapicCTI-152888); [Last Updated: 6 November 2017].	A1
709	JPRN-JapicCTI-163298	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD., F. Hoffmann-La Roche Ltd. ; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-163298); [Last Updated: 6 November 2017].	A2
710	JPRN-JapicCTI-173710	CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD; A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 2 WEEKS AND 4 WEEKS IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS AGED LESS THAN 12 YEARS WITHOUT FVIII INHIBITORS; (JPRN-JapicCTI-173710); [Last Updated: 6 November 2017].	A1
711	JPRN-UMIN000001667	Saga Medical School Hospital; Genetic diagnosis of factor V deficiency; (JPRN-UMIN000001667); [Last Updated: 21 July 2016].	A1
712	JPRN-UMIN000015804	takedani hidyeuki; Deep venous thrombosis after total knee joint arthroplasty in hemophilia; (JPRN-UMIN000015804); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
713	JPRN-UMIN000017611	National Center for Global Health and Medicine; Development and evaluation of a new toothbrush tailored for hemophiliacs with severe elbow arthropathy; (JPRN-UMIN000017611); [Last Updated: 19 June 2017].	A2
714	JPRN-UMIN000019114	National Center for Global Health and Medicine; The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia; (JPRN-UMIN000019114); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
715	JPRN-UMIN000019659	National center for global health and medicine; A pilot study to evaluate efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir for HCV genotype 3 infection in HIV and HCV co-infected hemophiliacs; (JPRN-UMIN000019659); [Last Updated: 24 April 2017].	A2
716	JPRN-UMIN000020947	National Center for Global Health and Medicine; The study on the effects of outpatient rehabilitation in HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia cases.; (JPRN-UMIN000020947); [Last Updated: 12 September 2017].	A2
717	JPRN-UMIN000021544	Tokyo Medical University; Evaluation of the effective-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ness and safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir in the treatment for HCV or HIV/HCV with hemophilia; (JPRN-UMIN000021544); [Last Updated: 21 July 2016].	
718	JPRN-UMIN000021773	National Center for Global Health and Medicine, AIDS Clinical Center, National Center for Global Health and Medicine The study for the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in HIV-infected hemophilia; (JPRN-UMIN000021773); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
719	JPRN-UMIN000026836	National Center for Global Health and Medicine; The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia(2017); (JPRN-UMIN000026836); [Last Updated: 10 October 2017].	A2
720	JPRN-UMIN000028834	Nagasaki University Hospital; Multicenter observation study to examine the usefulness of transgenic blood coagulation factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) preparation for domestic pediatric hemophilia A patients; (JPRN-UMIN000028834); [Last Updated: 6 November 2017].	A3
721	KCT0002404	Kyung Hee University Hosipital at Gangdong; Continuous infusion versus bolus infusion of clotting factor following total knee arthroplasty in patients with haemophilia; (KCT0002404); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
722	NCT00000582	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors; (NCT00000582, 302); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
723	NCT00000705	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Phase I Trial to Evaluate Azidothymidine (AZT) in the Treatment of HIV Infections in Patients With Hemophilia; (NCT00000705, 10993, ACTG 017); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
724	NCT00001104	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Placebo Controlled Trial To Evaluate Zidovudine (ZDV) in the Treatment of Human Immunodeficiency Virus (HIV) Infection in Hemophilic Patients; (NCT00001104, 11012, ACTG 036); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
725	NCT00002276	University of Pittsburgh; Study of Bleeding Tendency, Platelet Function, and Pharmacokinetics of Azidothymidine (AZT) and Motrin (Ibuprofen) in HIV-Infected Hemophiliacs; (NCT00002276, 044A); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
726	NCT00002386	Merck Sharp & Dohme Corp.; A Multiclinic, Open Pilot Study to Investigate the Effect of Combination Antiretroviral Therapy Including Indinavir Sulfate on Coagulation Factors, on Platelet Aggregation, and on Factor VIII/IX Half-Life in HIV-1 Seropositive Patients With	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia A or B; (NCT00002386, 065-00, 246J); [Last Updated: 19 February 2015].	
727	NCT00004801	National Center for Research Resources (NCRR), University of North Carolina Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency; (NCT00004801, UNCCH-621, 199/11956); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
728	NCT00005304	Baylor College of Medicine, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs; (NCT00005304, R01HL037951, 3005); [Last Updated: 21 December 2015].	A1
729	NCT00005305	University of North Carolina, Chapel Hill, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prevalence and Consequences of Hepatitis Delta Virus Infection in Hemophiliacs; (NCT00005305, R01HL037974, 3006); [Last Updated: 27 June 2016].	A1
730	NCT00005309	Puget Sound Blood Center, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs (NCT00005309, R01HL043512, 3012); [Last Updated: 15 February 2016].	A2
731	NCT00005518	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors (NCT00005518, R01HL061937, 5038); [Last Updated: 23 May 2016].	A3
732	NCT00007371	University of North Carolina, Chapel Hill, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings; (NCT00007371, R01HL064817, 954); [Last Updated: 3 October 2016].	A2
733	NCT00018772	Department of Veterans Affairs; 2779 Epidemiology of Genetic and Acquired Risk Factors for Venous Thrombosis; (NCT00018772, HEMA-013-98F); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
734	NCT00037544	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label Study to Characterize the Safety and Efficacy of BDDrFVIII Manufactured by the Albumin Free Process (ReFacto AF) in the Treatment of Previously Treated Patients (PTP) With Severe Hemophilia A; (NCT00037544, 3082B1-306); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
735	NCT00037557	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX®) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B; (NCT00037557, 3090A1-301); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
736	NCT00038909	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Factor VIII Mutation Testing Program in Previously Un-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		treated Patients (PUPs) With Hemophilia A Participating in ReFacto® Study; (NCT00038909, 3082A1-302); [Last Updated: 19 February 2015].	
737	NCT00038935	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Single Dose, Randomized, Double-Blind, 2-Period Crossover Study in Patients With Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Human Factor VIII (BDDrFVIII) Manufactured by the Current Process (ReFacto) and by an Albumin Free Manufacturing Process (ReFacto AF); (NCT00038935, 3082B1-305); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
738	NCT00055341	National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID); A Prospective Multicenter, Phase II, Open Label, Controlled Trial Evaluating the Response of Hepatitis C Virus (HCV) to Pegylated Interferon Alpha-2A and Ribavirin in Hemophilic Patients With and Without Coinfection With the Human Immunodeficiency Virus (HIV); (NCT00055341, 5R01AI049508-02, 1R01AI49508-01); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
739	NCT00056589	Novo Nordisk A/S; A Phase 1 Escalating Dose Study of the Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII in Patients With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00056589, F13-1663); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
740	NCT00076557	Avigen, Stanford University, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, University of Washington, The University of Texas Health Science Center, Houston, University of Campinas, Brazil, Christian Medical College, Vellore, India, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia A Phase I Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX Into the Liver; (NCT00076557, BB IND 9398); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
741	NCT00092976	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Phase IV Study of the Safety and Efficacy of ReFacto® (Moroctocog Alfa, B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII) in Subjects With Hemophilia A Undergoing Major Surgery Monitored Using the Chromogenic Substrate Assay at the Local Laboratory; (NCT00092976, 3082A2-401); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
742	NCT00093171	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX®) in Previously Treated Patients (PTPs) With Hemophilia B (FIX:C =2%); (NCT00093171, 3090A1-302); [Last Updated: 19 February 2015].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
743	NCT00093210	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Double-Blind, Randomized, Crossover Evaluation of the Pharmacokinetics of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R); and an Open-Label Safety and Efficacy Evaluation of rFIX-R in Previously Treated Patients With Moderate to Severe (FIX:C=2%) Hemophilia B; (NCT00093210, 3090A1-304); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
744	NCT00108758	Novo Nordisk A/S; Exploratory, Multi-centre, Randomised, Double-blind, Uncontrolled Trial Evaluating the Efficacy of Activated Recombinant Factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in Secondary Bleeding Prophylaxis in Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT00108758, F7HAEM-1505); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
745	NCT00108797	Novo Nordisk A/S; NovoSeven® (rFVIIa) by Single Dose for Home Treatment of Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Pilot, Double-Blind Study Versus Standard Multiple Doses of NovoSeven® and Open-Label FEIBA®; (NCT00108797, F7HAEM-2068); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
746	NCT00125164	Ipsen; Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Prepubertal Children With Growth Failure Associated With Primary IGF-1 Deficiency: A Phase 3, Randomized, Open Label, Observation-Controlled, Multicenter, Parallel-Dose Comparison Trial; (NCT00125164, MS301); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
747	NCT00125190	Ipsen; Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Short Stature Associated With Primary IGF-1 Deficiency: A Multi-Center, Open Label, Concentration-Controlled Study; (NCT00125190, MS308); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
748	NCT00127543	Children's Mercy Hospital Kansas City; Kid Cards: Teaching Kids About Medicines; (NCT00127543, 05 06-089E); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
749	NCT00139828	Sanquin; Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® 100 IU/ml Powder and Solvent for Solution for Injection(Human Coagulation Factor IX)(Human Plasma Derived Factor IX Product, Freeze Dried); (NCT00139828, KB2000.03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
750	NCT00141843	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Randomized Two-Way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII,Refacto AF) With a Full Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII,Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Treated Patients With Hemophilia A.; (NCT00141843, 3082B2-310); [Last Updated: 19 February 2015].	
751	NCT00151385	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Multicenter Study to Describe the Immunogenic Epitope(s) of Factor VIII in Previously Treated Patients With Congenital Hemophilia A Who Develop De Novo Factor VIII Inhibitors While Receiving Factor VIII Infusion Therapy.; (NCT00151385, 3082A-101342); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
752	NCT00157040	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor (rAHF-PFM) Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins: Evaluation of Pharmacokinetics, Immunogenicity, Efficacy and Safety in Previously Treated Pediatric Patients With Hemophilia A; (NCT00157040, 060101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
753	NCT00157053	Baxalta now part of Shire; Evaluation of Pharmacokinetics, Safety, Efficacy and Immunogenicity of rAHF-PFM in Previously Treated Hemophilia A Patients - A Continuation Study; (NCT00157053, 060102); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
754	NCT00157105	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor (rAHF PFM) Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins: Evaluation of Safety and Efficacy in Hemophilia A Patients Undergoing Surgical or Invasive Procedures; (NCT00157105, 069902); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
755	NCT00157157	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients With Hemophilia A; (NCT00157157, 060103); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
756	NCT00162019	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Immunogenicity, Safety, and Efficacy of IMMUNATE Solvent Detergent (IMMUNATE SD) in Previously Treated Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT00162019, 040201); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
757	NCT00166309	Skane University Hospital; FENOC: The FEIBA NovoSeven Comparative Study; (NCT00166309, FENOC); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
758	NCT00166387	Skane University Hospital; Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS); (NCT00166387, HIGS); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
759	NCT00167973	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX®(Nonacog Alfa, Recombinant Hu-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		man Factor IX) for Usual Use; (NCT00167973, 3090A-101039); [Last Updated: 19 February 2015].	
760	NCT00168051	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients With Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of ReFacto (B-domain Deleted Recombinant Human Factor VIII (BDDrFVIII) and Advante (a Full-length Recombinant Factor VIII (FLrFVIII); (NCT00168051, 3082A-101711/3082A1-900); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
761	NCT00178607	The University of Texas Health Science Center, Houston; Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia; (NCT00178607, Inhibitors); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
762	NCT00189982	Baxalta now part of Shire; Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated Without Added Human or Animal Proteins (ADVATE rAHF-PFM): Safety Monitoring in Pediatric Patients Diagnosed With Severe to Moderately Severe Hemophilia A - A Continuation of Baxter Clinical Study 060101; (NCT00189982, 060401); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
763	NCT00195221	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; A Retrospective Study to Describe the Incidence of Moderate to Severe Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B; (NCT00195221, 3090A-101657); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
764	NCT00195442	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Pharmacovigilance Evaluation Of Refacto In Usual Care Settings; (NCT00195442, 3082A-100690); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
765	NCT00207597	Centers for Disease Control and Prevention; A Clinical Trial of Primary Prophylaxis Against Joint Disease in Children With Severe Hemophilia; (NCT00207597, U27/CCU812106, CDC-NCBDDD-1455); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
766	NCT00212459	New York Presbyterian Hospital; A Prospective Randomized Pilot Study on the Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs; (NCT00212459, Bleeding Logs); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
767	NCT00212472	New York Presbyterian Hospital, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust An International Randomised Controlled Trial Of Immune Tolerance Induction; (NCT00212472, ITI); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
768	NCT00213473	University Hospital, Rouen; Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study; (NCT00213473, 2001/001/HP); [Last Updated: 19 February 2015].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
769	NCT00214734	Baxalta now part of Shire, Baxter BioScience Evaluation of Safety, Efficacy, and Immunogenicity of ADVATE in Hemophilia A- An ADVATE Post-authorization Safety Surveillance (PASS) Study; (NCT00214734, ADVATE PASS); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
770	NCT00231751	Skane University Hospital; The Malmö International Brother Study (MIBS); (NCT00231751, MIBS); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
771	NCT00243386	Baxalta now part of Shire; Advate Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin Free Method (ADVATE rAHF-PFM): A Phase 4 Study Comparing Two Prophylactic Regimens in Subjects With Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT00243386, 060201); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
772	NCT00243659	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (NCT00243659, 3082B2-311); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
773	NCT00244114	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; In Vitro Evaluation Of Allergic Reactions In Hemophilia B Subjects Who Have Exhibited A Systemic Allergic Response After Exposure To BeneFIX (Nonacog Alfa; Recombinant Factor IX); (NCT00244114, B1821003, 3090A-101795, 3090A1-900); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
774	NCT00245245	Octagen Corporation, Biomeasure Inc, Ipsen Group An Open-Label Study of the Hemostatic Activity, Pharmacokinetics and Safety of OBI-1 (B-Domain Deleted Recombinant Porcine FVIII), When Administered by Intravenous Injection, to Control Non-Life and Non-Limb Threatening Bleeding Episodes in Congenital Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Human FVIII; (NCT00245245, NIH Grant 2R44 HL064497-02, OBI-1 - 201); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
775	NCT00245297	Recoly N.V.; A Patient-Blinded, Randomized, Comparative, Multicenter, Crossover, (Liposome) Dose Finding Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes.; (NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
776	NCT00279578	University of Aarhus; Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A - Effect of Recombinant Factor VIII and Tranexamic Acid; (NCT00279578, 20050184); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
777	NCT00281333	Sheba Medical Center; The Influence of "Karate" on	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Bleeding in Hemophilic Patients.; (NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	
778	NCT00284193	Sheba Medical Center; Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII; (NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
779	NCT00289536	Baxalta now part of Shire; Advate Antihemophilic Factor (Recombinant), Plasma/Albumin-Free Method (ADVATE rAHF-PFM): A Phase 4 Study to Determine the Pharmacokinetic Response of Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A to Different Doses of ADVATE rAHF-PFM; (NCT00289536, 060403); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
780	NCT00306670	Georgetown University, Genentech, Inc. ; A Prospective, Phase II/III Randomized, Mult-institutional Controlled, Open-label, Phase II Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT00306670, U2688); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
781	NCT00323856	Grifols Biologicals Inc.; Phase IV A Study of Immunologic Safety for Alphanate in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT00323856, GBI 04-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
782	NCT00324493	Christian Medical College, Vellore, India; Musculoskeletal Function in Hemophilia in Developing Countries; (NCT00324493, MUSFIH2004); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
783	NCT00331006	New England Research Institutes, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Genentech, Inc. ; Rituximab for the Treatment of Inhibitors in Congenital Hemophilia A (A TMH CTN Study); (NCT00331006, U01HL072268, U01HL072274, U01HL072290, U01HL072033, U01HL072291, U01HL072248, U01HL072355, U01HL072283, U01HL072346, U01HL072331, 374); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
784	NCT00340548	National Cancer Institute (NCI); Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3); (NCT00340548, 02-C-N173, 999902173); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
785	NCT00341705	National Cancer Institute (NCI), Multicenter Hemophilia Cohort Study The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study; (NCT00341705, 01-C-N170, 999901170); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
786	NCT00344435	National Cancer Institute (NCI); Factor VIII Inhibitor Formation: Identifying Predisposing Genetic Factors;	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		(NCT00344435, 05-C-N160, 999905160); [Last Updated: 16 December 2017].	
787	NCT00364182	Pfizer; A Multicenter, Open-Label Study To Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) In Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT00364182, B1821002, 3090A1-400); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
788	NCT00375323	Medical University of Vienna; Effects of Recombinant Factor VIIa (NovoSeven?) on Restoring Coagulation Activation in Patients With Hemophilia A and Antibodies to Factor VIII; (NCT00375323, NovoSeven 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
789	NCT00475072	Hoffmann-La Roche; An Open Label Study to Evaluate the Safety and Effect on Sustained Virological Response of PEGASYS Plus Ribavirin in Patients With Hemophilia A and Chronic Hepatitis C; (NCT00475072, ML16814); [Last Updated: 7 November 2016].	A2
790	NCT00484185	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B; (NCT00484185, B1821005, 3090X1-4403); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
791	NCT00515710	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia, The Hemophilia Center of Western Pennsylvania, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia A Long-Term Follow-Up Study in Subjects With Sever Hemophilia B Who Received Adeno-Associated Viral Vectors Expressing Human Factor IX; (NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
792	NCT00543439	Pfizer; An Open-label Study To Evaluate Prophylaxis Treatment, And To Characterize The Efficacy, Safety, And Pharmacokinetics Of B-domain Deleted Recombinant Factor Viii Albumin Free (Moroctocog Alfa [Afcc]) In Children With Hemophilia A; (NCT00543439, B1831001, 2006-005575-17, 3082B2-313); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
793	NCT00571584	Novo Nordisk A/S; rFVIIa (NovoSeven®) for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: A Double-blind Study of a Single High Dose Versus Standard Multiple Doses of rFVIIa; (NCT00571584, F7HEAM-1510); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
794	NCT00572156	Ipsen; Recombinant Human Growth Hormone (rhGH) and Recombinant Human Insulin-like Growth Factor-1 rhIGF-1) Combination Therapy in Children With Short Stature Associated With IGF-1 Deficiency: A Six-year, Randomized, Multi-center, Open-label, Parallel-group, Active Treatment Controlled, Dose Selection Trial; (NCT00572156, MS316); [Last Updated: 19 October	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		2017].	
795	NCT00581126	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Evaluation of Efficacy and Safety of Benefix®- Coagulation Factor ix, Recombinant, in Previously Treated Patients With Hemophilia b.; (NCT00581126, 3090A-100932); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
796	NCT00581438	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Actual Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain; (NCT00581438, 3082A-102378); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
797	NCT00606060	Bayer; Safety and Efficacy of Continuous Infusion of Recombinant Factor VIII - Sucrose-formulated (BAY 14 2222) Concentrate in Patients With Hemophilia A Undergoing Major Elective Surgery.; (NCT00606060, 11486); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
798	NCT00621673	Bayer; Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Subjects With Severe Hemophilia A When Switched From a Replacement Therapy With a rFVIII Produced by a Chinese Hamster Ovary (CHO) Cell Line to a rFVIII Produced by a Baby Hamster Kidney (BHK) Cell Line (Kogenate® FS). (NCT00621673, 12112); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
799	NCT00623480	Bayer; Randomized, Controlled, Parallel, Prospective Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects, as Applicable, Compared to That of Episodic Treatment; (NCT00623480, 2008-000985-21, 12800); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
800	NCT00629837	Bayer; A Randomized, Double-blind, Cross-over Study to Determine the Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980 in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT00629837, LipLong, 11876); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
801	NCT00632814	Bayer; A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated Hemophilia A Pediatric Population.; (NCT00632814, 2014-005253-39, 12684); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
802	NCT00638001	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy (NCT00638001, READ-LOBET-01); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
803	NCT00640289	Children's Hospital of Orange County, CSL Behring Clinical Research Study of Factor XIII Concentrate From Human Plasma Fibrogammin P in Patients With	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Factor XIII Deficiency; (NCT00640289, BB-IND5986); [Last Updated: 19 February 2015].	
804	NCT00666406	Baxalta now part of Shire; Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A: a Phase IV, Prospective, Randomized, Controlled, Cross-over, Single Center Study; (NCT00666406, 060601); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
805	NCT00697320	Novo Nordisk A/S; Efficacy of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VII): Non-interventional Study in Patients With Congenital Haemophilia With Inhibitors, Acquired Haemophilia, Factor FVII Deficiency, and Glanzmann's Thrombasthenia; (NCT00697320, F7HAEM-1921); [Last Updated: 9 January 2017].	A2
806	NCT00697385	Mary M. Gooley Hemophilia Center; Open Label Continuation Study for the Use of Cyclokapron for Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders; (NCT00697385, 758-A-03-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
807	NCT00703911	Novo Nordisk A/S; A Prospective Observational Registry on the Use of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VIIa) for on Demand Treatment of Mild to Moderate Bleeds in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT00703911, F7HAEM-3507); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
808	NCT00707772	Baqiyatallah Medical Sciences University, Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tehran Hepatitis Center, Guilan Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases, Shahid Beheshti Medical University, Research Center for Gastroenterology and Liver Disease, Iran University of Medical Sciences, Firoozgar Hospital A Study on PEGASYS® (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus COPEGUS® (Ribavirin) in Iranian Hemophilic Patients With Chronic Hepatitis C Infection; (NCT00707772, BRCGL-07-03, BRCGL-07-03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
809	NCT00708331	EyeKon Medical, Inc.; SC25-FOLD Hydrophilic Acrylic Intraocular Lens; (NCT00708331, EyeKon SC25-FOLD); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
810	NCT00710619	Novo Nordisk A/S; Dosing Observational Study in Hemophilia Subjects With Inhibitors: A Phase IV Diary Study in Subjects Prescribed NovoSeven® as First Line on Demand Therapy for Acute Bleeding Episodes; (NCT00710619, F7HAEM-1965); [Last Updated: 28 November 2016].	A2
811	NCT00714415	Pfizer; Pharmacovigilance Evaluation Of Benefix (Registered) In Germany And Austria; (NCT00714415,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		B1821011, 3090A1-4406); [Last Updated: 16 December 2017].	
812	NCT00716716	Bioverativ Therapeutics Inc., Syntonix Pharmaceuticals, Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Phase I/IIa Safety and Pharmacokinetic Study of Intravenous FIXFc in Previously Treated Hemophilia B Patients; (NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
813	NCT00717626	The Hospital for Sick Children; Pilot Study of Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A; (NCT00717626, 1000012140); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
814	NCT00735579	Klinikum St. Georg gGmbH; Incidence of Wound-healing-abnormalities in Major Abdominal Surgery - Association With Factors of Coagulation; (NCT00735579, Stu08/0022, EK-BR-21/08-1); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
815	NCT00747604	Ipsen; Increlex® (Mecasermin [rDNA Origin] Injection) Growth Forum Database - IGFD Registry: A Patient Registry for Monitoring Long-term Safety and Efficacy of Increlex; (NCT00747604, W-TG-52800-010 (MS305)); [Last Updated: 13 April 2015].	A1
816	NCT00749476	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Reformulated BeneFIX Efficacy and Safety After Conversion From a pdFIX; (NCT00749476, 3090X1-4405); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
817	NCT00759655	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Open-Label Study To Evaluate The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age In Usual Care Settings; (NCT00759655, B1831002, 3082B2-3315-WW, 3082B2-3315); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
818	NCT00765726	Pfizer; A Postauthorization Safety Surveillance Study Of Xyntha In Usual Care Settings; (NCT00765726, B1831003, 3082B2-4418); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
819	NCT00768287	Aptevo BioTherapeutics; Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B; (NCT00768287, IB1001-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
820	NCT00782470	Bayer; A Prospective, Non-interventional, Multi-center, Open-label Study to Evaluate the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Subjects With Severe Hemophilia A Receiving Prophylaxis and On-demand Treatment Regimen; (NCT00782470, 12749); [Last Updated: 19 February 2015].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
821	NCT00797381	Shanghai Public Health Clinical Center, Merck Sharp&Dohme Corp. ; A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy and Safety, Tolerability of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia; (NCT00797381, CN2009); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
822	NCT00798499	AstraZeneca; A Multi Centre Study With no Treatment, Designed to Gain Information About the Haemophilia Patient Population; (NCT00798499, D0960M00006); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
823	NCT00824798	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain; Gait Evaluation in Haemophiliac Patients; (NCT00824798, READ-LOBET-02, READ-LOBET-02); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
824	NCT00835068	Pfizer; Post Marketing Observational Study Of Reformulated BeneFIX; (NCT00835068, B1821007, 3090X1-4409); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
825	NCT00837356	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Multi-national Open-label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate® in Subjects With Haemophilia A; (NCT00837356, 2008-002157-21, NN7008-3522); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
826	NCT00839202	Children's Hospital Los Angeles, University of Vermont Pharmacokinetic (PK) Analysis of a Novel Immunoassay in Hemophilia A; (NCT00839202, CCI-06-0069-CR002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
827	NCT00840086	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open-label, Non-controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects With Haemophilia A. Sub-trial: Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A; (NCT00840086, 2008-003960-20, 101151, NN7008-3543); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
828	NCT00845819	Seoul National University Hospital, Daewoong Pharmaceutical Co. LTD.; Randomized Phase II Study of Recombinant Human Epidermal Growth Factor (rhEGF) on Oral Mucositis Induced by Intensive Chemotherapy for Hematologic Malignancies; (NCT00845819, SNUH-Hema-1001); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
829	NCT00853086	Novo Nordisk A/S; United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organisation (UKHCDO) - Novo Nordisk Collaboration on NovoSeven® Post Marketing Follow-up Measures; (NCT00853086, U1111-1130-5940, F7HAEM-3537); [Last Updated: 28 November 2016].	A2
830	NCT00864552	Bayer; International PMS Study - KOGENATE Bayer; (NCT00864552, 12252 - KG0201CH,, 12253 - KG0201BE,, 12256 - KG0201AT,, 12258 - KG0201IT,,	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		12259 - KG0201GR,, 12260 - KG0201ES,, 12261 - KG0201FR,, 12264 - KG0201SE,, 12266 - KG0201NL, 11145); [Last Updated: 19 February 2015].	
831	NCT00866606	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT00866606, B1821004, 3090A1-3305); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
832	NCT00868530	Pfizer; An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With Xyntha (B Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) In Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT00868530, B1831015, 3082B2-3316); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
833	NCT00874926	Bayer; Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS; (NCT00874926, KG0702, 13405); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
834	NCT00879541	CSL Behring, Parexel A Phase II, Multicentre, Double-blinded, Randomised, Cross-over Study to Evaluate Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Biostate® in Subjects With Haemophilia A.; (NCT00879541, 1472, CSLCT-BIO-07-47); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
835	NCT00882778	Novo Nordisk A/S; Prophylactic Treatment With Recombinant Factor VIIa (rFVIIa, NovoSeven®) in Haemophilia Patients With Inhibitors; (NCT00882778, F7HAEM-3695); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
836	NCT00883090	CSL Behring; A 12 Week, Multicenter, Pharmacokinetic and Safety Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00883090, 2009-010387-41, 1479, BI71023_2002); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
837	NCT00884390	Pfizer; A Postauthorization Safety Surveillance Study Of Patients Switching To ReFacto AF From ReFacto Or Other Factor VIII Products In Usual Care Settings; (NCT00884390, 3082B2-4432); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
838	NCT00885742	CSL Behring; A Prospective, Multicenter, Open-label, Phase 3b Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00885742, 1482, 2009-010722-19, BI71023_3001); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
839	NCT00895037	Pfizer; Refacto Af (Registered) Pharmacovigilance Study; (NCT00895037, B1831016, 3082B2-4420); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
840	NCT00914459	Pfizer; A Non-randomized, Open-label Study To Evaluate The Pharmacokinetics, Safety And Efficacy Of Refacto Af In Previously Treated Pediatric Subjects Less	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Than Twelve Years Of Age With Severe Hemophilia A (Fviii:c <1%). (NCT00914459, B1831005, 2008-008435-29, 3082B2-4433); [Last Updated: 19 October 2017].	
841	NCT00916032	Baxalta now part of Shire; Pharmacokinetic Comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (Using One 3000 IU Potency Vial) With 3000 IU Advate (rAHF PFM) (Using Two 1500 IU Potency Vials) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: a Phase 4, Open-label, Prospective, Randomized, Controlled, Crossover, Multiple Center Study; (NCT00916032, 060801); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
842	NCT00922597	Bayer; Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery - NO PEACKS; (NCT00922597, KG0701, 13213); [Last Updated: 28 April 2015].	A2
843	NCT00922792	Novo Nordisk A/S; An Open, Non-Randomised Single and Multiple Dose Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Patients With Haemophilia A and B; (NCT00922792, 2009-010080-16, NN7128-3700); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
844	NCT00927992	Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer; Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain; (NCT00927992, 3082B1-4436, B1831011); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
845	NCT00930176	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Treatment of Severe and Moderate Factor X Deficiency.; (NCT00930176, Ten01); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
846	NCT00932555	Bayer; EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan; (NCT00932555, KG0803, 14344); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
847	NCT00936312	Weill Medical College of Cornell University, Bayer, University Hospital, Bonn Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multicenter Study; (NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
848	NCT00936845	Weill Medical College of Cornell University, CSL Behring, University of Pennsylvania Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study; (NCT00936845, Females with Hemophilia); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
849	NCT00945906	CSL Behring; A Prospective, Multicenter, Open Enrollment Study of Human Plasma-Derived Factor XIII Con-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		centrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency; (NCT00945906, 1488, BI71023_3002); [Last Updated: 19 October 2017].	
850	NCT00947193	PTC Therapeutics, Genzyme, a Sanofi Company A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
851	NCT00951873	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Local Tolerability of Ascending Subcutaneous Doses of Long Acting-rFVIIa in Healthy Male Subjects; (NCT00951873, 2009-011267-37, NN7129-3754); [Last Updated: 23 May 2016].	A1
852	NCT00952822	Baxalta now part of Shire; A Phase 1, Prospective, Randomized, Crossover Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of rAHF-PFM Reconstituted in 2 mL Versus 5 mL SWFI in Previously Treated Severe Hemophilia A Patients; (NCT00952822, 060702); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
853	NCT00956345	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Ascending Intravenous Doses of 40K Pegylated Recombinant FIX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B.; (NCT00956345, 2009-011085-28, 090857, NN7999-3639); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
854	NCT00969319	Bayer; Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America; (NCT00969319, KG0802, 14285); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
855	NCT00972296	Oregon Health and Science University; Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia; (NCT00972296, DOleson); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
856	NCT00979238	St. Jude Children's Research Hospital, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Hemophilia of Georgia, Inc., Children's Hospital of Philadelphia An Open Label Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector (scAAV 2/8-LP1-hFIXco) For Gene Transfer in Hemophilia B; (NCT00979238, 5R01HL094396, AGT4HB); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
857	NCT00984126	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A; (NCT00984126, 2008-005945-46, U1111-1111-9377, JapicCTI-101357, NN7008-3568); [Last Updated: 16 December 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
858	NCT00994929	University of Pittsburgh; Phase II Biologic Effects Study of Recombinant Interleukin-11 (rhIL-11, Neumega) in Subjects With Moderate or Mild Hemophilia A, or Von Willebrand Disease Unable to Use DDAVP; (NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
859	NCT00995046	Hospices Civils de Lyon; Optimizing Prophylaxis in Patients With Severe Haemophilia A by Tailoring the Infusions to Individual Patients' Needs Using the Calibrated Automated Thrombin Generation Test; (NCT00995046, 2007.482); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
860	NCT01000844	University of Colorado, Denver, Bayer, Rush University Medical Center, Phoenix Children's Hospital, The University of Texas Health Science Center, Houston, Oregon Health and Science University, Emory University, University of Texas Southwestern Medical Center, Palmetto Health, Indiana University School of Medicine, Intermountain Health Care, Inc., Ann&Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago Continuation of Children Enrolled in Protocol #95-011, 'A Randomized Prospective Study for the Prevention of Joint Disease in Children With Severe Factor VIII Deficiency'; (NCT01000844, 01-0436); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
861	NCT01027364	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum B-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT01027364, 2009-014295-21, 998HB102); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
862	NCT01027377	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Crossover, Dose-Escalation, and Multi-Center Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetic of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01027377, 998HA101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
863	NCT01029340	Bayer; A Two Part Randomized Cross-Over Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety Profile of Plasma Protein-Free Recombinant FVIII Formulated With Sucrose (BAY81-8973) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A Under Prophylaxis Therapy; (NCT01029340, 2009-012149-43, 12954); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
864	NCT01029808	Sahlgrenska University Hospital, Sweden; Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B; (NCT01029808, VGAO002); [Last Updated: 31 October	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		2016].	
865	NCT01034904	CSL Behring; A Prospective Non-Interventional Study to Describe Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Moderate or Severe Hemophilia A Using Recombinant Factor VIII (Helixate FS). (NCT01034904, CE1250_5002_CA); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
866	NCT01053715	CSL Behring; A European, Prospective, Non-Interventional Study to Assess Health Related Quality of Life and to Identify Key Transitional Life Events in Patients With Moderate or Severe Haemophilia A Using Helixate NexGen; (NCT01053715, 1501, CE1250_5002_EU); [Last Updated: 30 March 2015].	A1
867	NCT01069887	Catholic University of the Sacred Heart, Pagano L, Aversa F, Locatelli F, Nosari A, Rossi G, Viale P A Non-interventional Multicentre Prospective Registry to Monitor the Incidence of Invasive Fungal Infections and to Monitor the Diagnostic and Therapeutic Management of Suspected Fungal-related Febrile Episodes in Patients With Malignant Hemopathies or Subjected to Haemato-poietic Cell Transplant for the Treatment of Onco-haematological Diseases (HEMA E-CHART REGIS-TRY); (NCT01069887, 578/06); [Last Updated: 19 Feb-ruary 2015].	A1
868	NCT01085344	The Hospital for Sick Children; Moderate Term Muscu-loskeletal Outcomes With Escalating Dose Prophylaxis: the Canadian Hemophilia Prophylaxis Study Follow-up Study; (NCT01085344, 0019970022); [Last Updated: 29 June 2015].	A1
869	NCT01086852	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Safety and Efficacy of BPL's High Purity FACTOR X in the Treatment of Factor X Deficient Subjects Undergoing Surgery; (NCT01086852, Ten03); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
870	NCT01090206	Virginia Commonwealth University, CSL Behring Cor-relation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia; (NCT01090206, PT 104212); [Last Updated: 9 May 2016].	A2
871	NCT01105923	Brigham and Women's Hospital; Making Accurate Prob-lem Lists in the EHR; (NCT01105923, 2009P001846); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
872	NCT01106937	Ludwig-Maximilians - University of Munich; Risk Fac-tors for Perioperative Pulmonary Embolism in Neuro-surgical Patients in Respect of Factor XIII Activity; (NCT01106937, SG-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
873	NCT01138501	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previ-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ously Treated Paediatric Patients With Haemophilia A; (NCT01138501, U1111-1113-7182, 2009-016383-36, NN7008-3545); [Last Updated: 16 December 2017].	
874	NCT01154231	Pfizer; Benefix(Registered) Intravenous 500 1000 2000 Drug Use Results Survey (All-case Surveillance); (NCT01154231, B1821004, B1821009, 3090X1-4415); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
875	NCT01159587	Bayer; Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A. POTTER; (NCT01159587, 11856); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
876	NCT01178294	Baxalta now part of Shire; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01178294, OBI-1-301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
877	NCT01181128	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; A-LONG: An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01181128, 997HA301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
878	NCT01184820	Bayer; An Open-label Phase 1 Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration in Two Cohorts of Previously Treated Male Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT01184820, 13401); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
879	NCT01191372	Baxalta now part of Shire; First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients; (NCT01191372, 2010-020373-17, 271101, ARC19499-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
880	NCT01205724	Novo Nordisk A/S; A Multi-National, Open-Label, Dose Escalation Trial, Evaluating Safety and Pharmacokinetics of Intravenous Doses of NNC 0129-0000-1003 in Patients With Haemophilia A; (NCT01205724, 2010-018520-68, U1111-1116-2043, JapicCTI-101293, NN7088-3776); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
881	NCT01217255	The Hospital for Sick Children; Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World: The Sao Paulo - Toronto Hemophilia Study; (NCT01217255, 1000020214); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
882	NCT01220141	Novo Nordisk A/S; Prospective Observational Study on NovoSeven® Room Temperature Stable (VII25) in Pa-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tients With Haemophilia A or B; (NCT01220141, U1111-1116-2012, NN7025-3601); [Last Updated: 28 April 2015].	
883	NCT01228669	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Dose, Dose Escalation Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-0000-2021 Administered Intravenously and Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01228669, 2010-020465-24, U1111-1116-2356, NN7415-3813); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
884	NCT01229007	CSL Behring, Parexel A Phase III, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects With Haemophilia A; (NCT01229007, 2009-015112-18, 1495, CSLCT-BIO-08-53); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
885	NCT01232634	The Hospital for Sick Children, University of Sao Paulo, Federal University of São Paulo, University of Campinas, Brazil, Baxter Healthcare Corporation External Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles. MRI Correlation.; (NCT01232634, 1000010841); [Last Updated: 21 November 2016].	A1
886	NCT01234545	Novo Nordisk A/S; A Prospective Observational Study on the Home Treatment of Haemarthrosis With rFVIIa (Activated Recombinant Factor VII) in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT01234545, U1111-1116-2488, F7HAEM-3850); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
887	NCT01238367	Novo Nordisk A/S; Multi-centre, Open-label, Non-randomised Single Dose Trial Investigating the Pharmacokinetics of N8 in Japanese Subjects With Haemophilia A; (NCT01238367, U1111-1117-1286, JapicCTI-101346, NN7008-3600); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
888	NCT01261936	University of L'Aquila; Protocol for the Determination of Menstrual Blood Losses in Women Affected by Congenital Bleeding Disorders; (NCT01261936, MEVA-3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
889	NCT01269138	University of L'Aquila, TRIB s.r.l. ; Treatment of Congenital Factor VII Deficiency. A Prospective Observational Study; (NCT01269138, STERProtocol7.0); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
890	NCT01271868	Aptevo BioTherapeutics; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01271868, IB1001-02); [Last Updated: 16 December 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
891	NCT01272206	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Double-blind, Single Dose, Cross-over Trial Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021, Following Intravenous Administration in Healthy Male Subjects; (NCT01272206, 2010-021286-67, U1111-1118-0208, NN7128-3729); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
892	NCT01285089	Novo Nordisk A/S; Prospective French Study on ACQUIred Haemophilia Treatment With Recombinant Factor VIIa (NovoSeven®) A Prospective Observational Study on the Use of NovoSeven® (Activated Recombinant Human Factor VIIa) for the Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia; (NCT01285089, U1111-1114-8926, F7HAEM-3856); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
893	NCT01286779	Baxalta now part of Shire; BAX 326 (Recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients With Severe (FIX Level < 1%) or Moderately Severe (FIX Level <= 2%) Hemophilia B - A Continuation Study; (NCT01286779, 2010-022726-33, 251001); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
894	NCT01288391	Novo Nordisk A/S; An Open Non-randomised Dose Escalation Trial Investigating the Safety and Pharmacokinetics of Single Intravenous Administrations of NNC128-0000-2011 in Patients With Haemophilia A or B; (NCT01288391, 2010-021127-28, U1111-1118-6995, JapicCTI-111455, NN7128-3840); [Last Updated: 23 May 2016].	A2
895	NCT01303900	UMC Utrecht; Cardiovascular Disease in Adult Haemophilia Patients; (NCT01303900, CVD study 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
896	NCT01318707	Georgetown University; Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study; (NCT01318707, BiomarkersHemA); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
897	NCT01322620	Novo Nordisk A/S; Haemophilia, Experiences, Results and Opportunities (HERO): A Community-based Evaluation of the Psychosocial Effects of Haemophilia on Patients and Their Carers; (NCT01322620, U1111-1119-7128, F7HAEM-3911); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
898	NCT01335061	Pfizer; A Multicenter, Open-label Study To Compare On-demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of Nonacog-alfa (Benefix) In Subjects With Moderately Severe To Severe Hemophilia B (Fix:c</=2%); (NCT01335061, 3090A1-3306, 2011-000520-15, B1821010); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
899	NCT01341912	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety and Immunogenicity of Human-cl	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01; (NCT01341912, GENA-11); [Last Updated: 19 October 2017].	
900	NCT01361126	CSL Behring; A Phase I/II Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B; (NCT01361126, 2010-023793-39, CSL654_2004); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
901	NCT01362907	CIBA VISION; Clinical Comparison of Silicone Hydrogel and HEMA-based Daily Disposable Contact Lenses (NCT01362907, P-347-C-013); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
902	NCT01386268	Bayer; KOGENATE® FS , Local Post Authorization Safety Study; (NCT01386268, KG0910KR, 14927); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
903	NCT01403740	Turkish Society of Hematology; Observational Acquired Haemophilia Registry; (NCT01403740, 2011/HEM/001); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
904	NCT01405742	University of Pittsburgh, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) R34 Pilot Feasibility Randomized, Noninferiority, Cross-Over Trial of Once-Weekly vs. Thrice-Weekly Prophylaxis With Recombinant Factor VIII in Adults With Severe Hemophilia A; (NCT01405742, R34HL105870-01A1, PRO10020178); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
905	NCT01425723	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter, Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia B; (NCT01425723, 2011-003075-11, 9HB01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
906	NCT01434511	Baxalta now part of Shire; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients With Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (NCT01434511, OBI-1-302); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
907	NCT01436825	Bayer; A Validation Study of the OPTIMS Pharmacokinetic Calculator for Clinician Use in Prophylactic Treatment of Patients With Haemophilia A.; (NCT01436825, KG110FR, 15453); [Last Updated: 17 August 2015].	A2
908	NCT01439971	Catalyst Biosciences; An Ascending Single Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability And Pharmacokinetics/Pharmacodynamics Of Pf-05280602, A Recombinant Factor Viia Variant (813d), In Adult Hemophilia A And B Subjects With Or Without Inhibitors; (NCT01439971, 2011-002170-23, B3051001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
909	NCT01440946	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum An Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia B; (NCT01440946, 2011-003076-36, 9HB02PED); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
910	NCT01454739	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A; (NCT01454739, 2011-003072-37, 8HA01EXT); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
911	NCT01458106	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Pediatric Subjects With Hemophilia A; (NCT01458106, 2011-003073-28, 8HA02PED); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
912	NCT01460147	Baxalta now part of Shire; Bone and Joint Health in an Adult Hemophilia Population; (NCT01460147, 001001); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
913	NCT01467427	Novo Nordisk A/S; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B; (NCT01467427, 2011-000826-31, U1111-1119-5013, JapicCTI- 121877, NN7999-3774); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
914	NCT01477437	The Hospital for Sick Children; Development and Evaluation of an Internet-based Educational Program to Promote Self- Management for Teens With Hemophilia; (NCT01477437, 1000023483); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
915	NCT01493778	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients With Haemophilia A; (NCT01493778, U1111-1119-6116, 2011-001033-16, P/50/2010, JapicCTI-142544, CTR20150455, NN7008-3809); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
916	NCT01503567	Novo Nordisk A/S; Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries; (NCT01503567, U1111-1124-6665, HAEM-3971); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
917	NCT01505946	Grifols Italia S.p.A, Thrombinoscope Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic Effectiveness of Factor VIII (FVIII) Concentrates in	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Patients Affected by Inherited Haemophilia A With FVIII Inhibitors High and Low Anamnestic Response.; (NCT01505946, 373, PredicTGA); [Last Updated: 19 February 2015].	
918	NCT01510418	Dana-Farber Cancer Institute, Brigham and Women's Hospital Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B: A Study to Examine Socialization Measures, the Role of Spouse/Significant Other and Health Related Quality of Life; (NCT01510418, 10-343); [Last Updated: 15 August 2016].	A2
919	NCT01538160	Sheba Medical Center; A Single and Low Dose of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Factor XI Deficiency Undergoing Surgery (NCT01538160, SHEBA-11-8657-OS-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
920	NCT01541527	University Hospital, Montpellier, Hôpital de la Timone;University Hospital, Clermont-Ferrand, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, University Hospital, Toulouse, Centre Hospitalier Universitaire de Nice, Centre Hospitalier Universitaire de Nimes Prevalence and Epitope Specificity of Non-neutralizing Antibodies in Haemophilia A Patients Without Inhibitors, Immunogenicity of B Domain: A Prospective Study; (NCT01541527, UF 8844); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
921	NCT01555749	Novo Nordisk A/S; A Randomised, Double-blind, Placebo-controlled, Single Centre, Single Dose Trial, Assessing the Pharmacokinetics of NNC172-2021, Administered Subcutaneously at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects; (NCT01555749, 2011-004575-36, U1111-1124-5137, NN7415-3981); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
922	NCT01561391	Novo Nordisk A/S; An Open-Label, Randomized, Parallel, Multicenter Trial Comparing the Safety and Efficacy of rFVIIa When Administered as i.v. Bolus or i.v. Continuous Infusion to Hemophiliacs With Inhibitors During and After Major Surgery; (NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
923	NCT01561417	Novo Nordisk A/S; A Single-centre, Randomised, Double-blind, Two-way Cross-over Trial Investigating the Bio-equivalence in Healthy Male Subjects of NovoSeven (CP-rFVIIa) and a Formulation of NovoSeven Stable at 25°C (VII25); (NCT01561417, 2005-005379-14, NN1007-1744); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
924	NCT01561924	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Non-interventional Study of Ex-vivo Spiking Followed by Thromboelastography as a Method for Predicting the Efficacy of Recombinant Activated Human FVII (rFVIIa, NovoSe-	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ven®) in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors; (NCT01561924, F7HAEM-1675); [Last Updated: 5 December 2016].	
925	NCT01562587	Novo Nordisk A/S; Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non-Bleeding State; (NCT01562587, F7HAEM-1503); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
926	NCT01563471	Novo Nordisk A/S; Single-centre, Randomised, Placebo-controlled, Double-blind, Dose Escalation Trial Investigating Pharmacokinetics, Pharmacodynamics and Tolerability of Three Different Single Intravenous Doses of Activated Recombinant Factor VIIa (rFVIIa/NovoSeven®) in Healthy Caucasian and Japanese Subjects; (NCT01563471, F7LIVER-1465); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
927	NCT01568580	Green Cross Corporation; Open-label, Non-comparative, Multicenter, Phase III for Evaluation of Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT01568580, GC8AIII); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
928	NCT01571934	Emory University, National Institutes of Health (NIH), National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI); Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery; (NCT01571934, 5K23HL105785, PASs, IRB00046800); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
929	NCT01579903	Pfizer; An Open-Label, Randomized, Two-period Crossover Study To Compare Relative Bioavailability of Two Formulations of Moroctocog Alfa (Af-cc) In Subjects With Moderately Severe Or Severe Hemophilia A (FVIII:C </=2%); (NCT01579903, B1831077); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
930	NCT01579955	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice; (NCT01579955, F7-1947); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
931	NCT01579968	Novo Nordisk A/S; Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery; (NCT01579968, F7-1948); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
932	NCT01580293	Bayer; A Phase II/III, Multicenter, Partially Randomized, Open Label Trial Investigating Safety and Efficacy of On-demand and Prophylactic Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A; (NCT01580293, 2011-005210-11, 13024); [Last Updated: 8 January	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		2018].	
933	NCT01586936	Novo Nordisk A/S; Special Survey of Production of Antibody Against Coagulation; (NCT01586936, F7-1949); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
934	NCT01589848	Universidad del Azuay; Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador; (NCT01589848, UAzuay, 001); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
935	NCT01599819	Baxalta now part of Shire, Baxter Innovations GmbH BAX 855 (PEGylated Recombinant Factor VIII): A Phase 1, Prospective, Open Label, Cross-Over, Dose-Escalation Study in Previously Treated Patients (PTPs) With Severe (FVIII < 1%) Hemophilia A; (NCT01599819, 2011-002011-28, 261101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
936	NCT01619046	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group Determination of Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 Years of Age or Older Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT01619046, GreenGeneF_P3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
937	NCT01620801	Spark Therapeutics, Children's Hospital of Philadelphia;University of Pittsburgh, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia, St. James's Hospital, Ireland A Phase 1 Safety Study in Subjects With Severe Hemophilia B (Factor IX Deficiency) Using a Single-Stranded, Adeno-Associated Pseudotype 8 Viral Vector to Deliver the Gene for Human Factor IX; (NCT01620801, AAV8-hFIX19-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
938	NCT01623960	Turkish Society of Hematology; A Nationwide Multicenter Study on the Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey; (NCT01623960, THD-HAEM-QoL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
939	NCT01626105	Victor J Marder, M.D., Baxter Healthcare Corporation Study of Severe Hemophilia A Patients Who Have Only Received a Single Recombinant FVIII Therapeutic for the Purpose of Identifying the Pharmacogenetic Determinants of Tolerance and Immunogenicity; (NCT01626105, PPTIH No. 1); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
940	NCT01631942	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects; (NCT01631942, 2011-005757-32, U1111-1126-0327, NN7415-3986); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
941	NCT01635933	Alcon Research; A Comparison of a Colored Silicone	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hydrogel Lens Versus a Colored HEMA Lens; (NCT01635933, C-12-005); [Last Updated: 19 October 2017].	
942	NCT01652027	The University of Texas Health Science Center, Houston, Rho, Inc., Baxter Healthcare Corporation Study of Immunologic Determinants of Inhibitor Development in Previously Untreated Patients With Hemophilia; (NCT01652027, HSC-MS-11-0202, HSC-MS-11-0202); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
943	NCT01653639	Bayer; Single Dose, Open-label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A to Compare the Bioavailability of 2 Different Strengths of Kogenate FS (BAY14-2222); (NCT01653639, 2012-001045-40, 15495); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
944	NCT01687608	Baxalta now part of Shire; A Phase 1/2 Open-Label, Single Ascending Dose Trial of a Self-Complementing Optimized Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy (AskBio009) in Adults With Hemophilia B; (NCT01687608, AskBio009-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
945	NCT01692925	Novo Nordisk A/S; Multi-centre, Open-labelled Trial Investigating the Pharmacokinetics of Four Lots of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A; (NCT01692925, 2012-001444-21, U1111-1129-1517, NN7008-4015); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
946	NCT01701947	Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies; HEMOLEVEN® Expanded Access Program for Prevention of Surgical and Postpartum Hemorrhage in Patients With Severe Inherited Factor XI Deficiency; (NCT01701947, HM11-1102); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
947	NCT01704521	Kenneth Sherman, National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), Vertex Pharmaceuticals Incorporated Genentech, Inc. ; Viral Kinetic Models of HCV Clearance in Hemophiliacs With Telaprevir; (NCT01704521, R34HL109334, 12053004); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
948	NCT01708564	rEVO Biologics; A Phase 1b, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients; (NCT01708564, 2012-002285-13, GTC-FVIIa-005-11); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
949	NCT01712438	Octapharma; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01712438, 2012-002554-23, GENA-05); [Last Updated: 16 December 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
950	NCT01721681	Bio Products Laboratory; A Phase III Open, Multicentre Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of BPL's High Purity Factor X in the Prophylaxis of Bleeding in Factor X Deficient Children Under the Age of 12 Years; (NCT01721681, 2012-003093-98, Ten 02); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
951	NCT01731600	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01731600, U1111-1129-6009, 2012-001711-23, JapicCTI-132214, NN7088-3885); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
952	NCT01736475	Baxalta now part of Shire; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01736475, 2012-003599-38, 261201); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
953	NCT01741545	Bristol-Myers Squibb; A Phase 3 Study Evaluating the Safety and Efficacy of Lambda/Ribavirin/Daclatasvir in Subjects With Chronic HCV Infection and Underlying Hemophilia Who Are Treatment Naïve or Are Prior Relapsers to Peginterferon Alfa-2a/Ribavirin; (NCT01741545, 2012-003463-22, AI452-030); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
954	NCT01748201	University of Sao Paulo General Hospital; Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT01748201, 0199/11); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
955	NCT01757405	Baxalta now part of Shire; A PHASE 3, PROSPECTIVE, OPEN-LABEL, RANDOMIZED STUDY TO EVALUATE SAFETY AND EFFICACY OF RECOMBINANT ACTIVATED FVII BI (rFVIIa BI) IN THE TREATMENT OF ACUTE BLEEDING EPISODES PER AN ON-DEMAND REGIMEN IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A OR B WITH INHIBITORS; (NCT01757405, 2011-006294-26, 021101); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
956	NCT01775618	Bayer; A Multi-center, Phase III, Non-controlled, Open-label Trial to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of BAY94-9027 for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Children (Age <12 Years) With Severe Hemophilia A; (NCT01775618, 2012-004434-42, 15912); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
957	NCT01779921	Novo Nordisk A/S; Treatment of Congenital Factor VII Deficiency. A Prospective Observational Study;	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		(NCT01779921, F7HAEM-3578); [Last Updated: 16 December 2017].	
958	NCT01790828	Pfizer; Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha 'Registered' In Subjects With Hemophilia A; (NCT01790828, B1831078); [Last Updated: 19 October 2017].	A6
959	NCT01800435	Oslo University Hospital; Whole Blood Clot Stability and Thrombin Generating Capacity Following Treatment With Bypassing Agents (BPA) With and Without and Tranexamic Acid (TXA) in Haemophilia A Patients With inhibitor-an In-vivo Prospective Crossover Study; (NCT01800435, 2010-022668-11, EudraCTnr. 2010-022668-11); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
960	NCT01808911	University Hospital, Rouen; Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study); (NCT01808911, 2011/090/HP); [Last Updated: 28 November 2016].	A1
961	NCT01810666	Bayer; Routine Prophylaxis Treatment Versus On-demand Treatment for Children With Severe Hemophilia A: Comparison of All Bleeding Events in Chinese Hemophilia Patients; (NCT01810666, 2014-001362-10, 16287); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
962	NCT01811875	Bio Products Laboratory; Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic OptivateTreatment in Subjects With Severe Haemophilia A; (NCT01811875, 8VWF07); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
963	NCT01817868	Bayer; Evaluation of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Applied to Severe Hemophilia A Patients: Observational Data Collection Study Evaluating On-demand Treatment and Secondary Prophylaxis; (NCT01817868, KG1210TR, 16368); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
964	NCT01830712	Novo Nordisk A/S; A Long-Term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors. A Retrospective Follow-up Assessment to F7HAEM/USA/3/USA and F7HAEM/USA/4/USA; (NCT01830712, U1111-1114-9206, F7HAEM-3864); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
965	NCT01856751	Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepice i Skazy Krwotoczne Thrombus; Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa Concentrate in Patients With Acquired Haemophilia and in Patients With Haemophilia A With Inhibitors; (NCT01856751, TGA-TEM); [Last Updated: 28 December 2015].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
966	NCT01863758	Octapharma; Prospective, Open-label, Multicenter Phase 3b Study to Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT01863758, GENA-21); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
967	NCT01882465	Johnson & Johnson Vision Care, Inc.; Corneal Staining Associated With Daily Disposable Beauty Contact Lenses; (NCT01882465, CR-5360); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
968	NCT01913405	Shire; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (NCT01913405, 261204); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
969	NCT01921855	Bayer; A Phase I, Randomized, Double-blind, Placebo Controlled, Single Dose Escalation Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors; (NCT01921855, 2008-000117-29, 13787); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
970	NCT01945593	Baxalta now part of Shire; A Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT01945593, 2013-002236-24, 261302); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
971	NCT01949792	Novo Nordisk A/S; An Open-label Single- and Multiple-dose Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa Following i.v. Administration of One Dose of 270 Microg/kg and Three Doses of 90 Microg/kg in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors; (NCT01949792, 2013-000040-26, U1111-1138-2521, NN7777-4086); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
972	NCT01959555	Novo Nordisk A/S; Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain; (NCT01959555, U1111-1136-7052, NOV-HEM-2013-01, HAEM-4076); [Last Updated: 7 December 2015].	A2
973	NCT01959919	Pfizer; Non Interventional Longitudinal Study To Assess The Acceptability And The Satisfaction Of Patients With Haemophilia A Treated Both On Demand And On Prophylaxis With A New Factor Viii Delivery System Fusengo; (NCT01959919, B1831081); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
974	NCT01965262	Coopervision, Inc.; A Clinical Assessment of the Hema-copolymer Daily Disposable Limbal Ring Soft Contact Lens; (NCT01965262, CV13-545); [Last Updated: 16	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		December 2017].	
975	NCT01968655	Baxalta now part of Shire; Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (NCT01968655, OBI-1-301a); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
976	NCT01988532	Novo Nordisk A/S; Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia; (NCT01988532, U1111-1138-3464, HAEM-4073); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
977	NCT01992549	Octapharma; Extension Study for Patients Who Completed GENA-05 (NuProtect)- to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII; (NCT01992549, GENA-15); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
978	NCT02018393	Hospital Universitario La Paz; Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients; (NCT02018393, PI-1405); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
979	NCT02020369	rEVO Biologics, Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX; (NCT02020369, RB-FVIIa-006-13); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
980	NCT02027779	Green Cross Corporation, Atlantic Research Group An Open Label Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A; (NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
981	NCT02035384	Novo Nordisk A/S; 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 (FVIII =<2%); (NCT02035384, U1111-1126-0353, EN-CEPP/SDPP/5501, NN7008-3553); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
982	NCT02035605	Alnylam Pharmaceuticals; A Phase 1 Single-ascending and Multiple-ascending Dose, Safety, Tolerability and Pharmacokinetics Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Healthy Adult Volunteers and Hemophilia A or B Patients (Moderate or Severe Hemophilia); (NCT02035605, ALN-AT3SC-001); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
983	NCT02048111	Cangene Corporation; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Patients With Severe Hemophilia B; (NCT02048111, IB1001-04); [Last Updated: 29 August 2016].	
984	NCT02049099	Swedish Orphan Biovitrum; A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care; (NCT02049099, Sobi.HAEM89-001); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
985	NCT02053792	CSL Behring; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects With Hemophilia B; (NCT02053792, 2012-005489-37, CSL654_3003); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
986	NCT02060305	National Taiwan University Hospital; A Pilot Study About the Safety and Efficacy of Intra-articular Bevacizumab (Avastin) for Recurrent Hemarthroses at Target Joints With Chronic Hemophilic Synovitis; (NCT02060305, 201305041MINB); [Last Updated: 23 March 2015].	A1
987	NCT02061033	Karolinska University Hospital, The Swedish Society of Medicine, Karolinska Institutet; GLOBAL HEMOSTATIC METHODS IN HEMOPHILIA AND VON WILLEBRAND'S DISEASE CORRELATION WITH PATIENTS' CLINICAL STATUS AND USEFULNESS FOR TREATMENT MONITORING; (NCT02061033, GHMJA2014); [Last Updated: 12 September 2016].	A3
988	NCT02061072	McMaster University, Canadian Hemophilia Society The Development of the Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Hemophilia (WAPPS-Hemo) - Phase 1; (NCT02061072, 13-351-D); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
989	NCT02078427	Baxalta now part of Shire; ADVATE Hemophilia A Outcome Database; (NCT02078427, 061001); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
990	NCT02084810	Novo Nordisk A/S; A Single Centre, Randomised, Double-blind, Two-way Crossover Trial in Healthy Male Subjects Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven®; (NCT02084810, 2013-003163-63, U1111-1145-6620, NN7777-4087); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
991	NCT02093065	Boston Children’s Hospital, Baxter Healthcare Corporation Decreased Platelet Function as a Cause of Increased Bleeding in Patients With Hemophilia A; (NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
992	NCT02093741	Baxalta now part of Shire; ADVATE 2 mL (Reconstituted in 2 mL SWFI) POST-AUTHORIZATION SAFETY SURVEILLANCE STUDY; (NCT02093741, 061101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
993	NCT02108132	Cairo University, Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences Allogenic Mesenchymal Stem Cells in Hemophilia: a Pilot Study; (NCT02108132, SC-HEM); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
994	NCT02116855	Beijing Children's Hospital; Individualized Tertiary Low Dose Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children With Arthropathy in China; (NCT02116855, BCH-20140415); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
995	NCT02141074	Novo Nordisk A/S; An Open-label Single-arm Multicentre Non-controlled Phase 3 a Trial Investigating Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Untreated Patients With Haemophilia B (FIX Activity Below or Equal to 2 Percent); (NCT02141074, 2012-004867-38, U1111-1135-9557, JapicCTI-142611, NL53683.091.15, NN7999-3895); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
996	NCT02165462	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment of Bilateral Deficit Phenomenon During Dynamic Plantar Flexion Task in Patients With Haemophilic Arthropathy; (NCT02165462, PROPRIO-HE); [Last Updated: 19 October 2017].	A3
997	NCT02165592	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Assessment and Identification of Proprioceptive and Functional Changes in Patients With Hemophilia of the Region of Murcia.; (NCT02165592, UCAM-2, UCAM-2); [Last Updated: 19 October 2015].	A3
998	NCT02170402	Baxalta now part of Shire; Study to Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Treatment of Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02170402, 061301); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
999	NCT02172950	CSL Behring; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02172950, 2013-003262-13, CSL627_3001); [Last Updated: 22 January 2018].	A6
1000	NCT02190149	Baxalta now part of Shire; Study of Prophylaxis, ACtivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS; (NCT02190149, 061302); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1001	NCT02191436	ANA TORRES-ORTUÑO, Pfizer Psychosocial Factors and Adherence to Treatment in Patients With Hemophilia. A Multicenter Study; (NCT02191436, ADHE, ADHERENCE); [Last Updated: 2 November 2015].	A6
1002	NCT02196207	Margaret Ragni; Phase II Single-Arm Trial of Preemptive Prophylaxis With Long-Acting Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein, Eloctate, to Prevent Inhibitor	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Formation in Children With Severe Hemophilia A; (NCT02196207, PRO14020038); [Last Updated: 22 January 2018].	
1003	NCT02197611	Universidad de Murcia; Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia. The Haemo-Adhaesione Questionnaire; (NCT02197611, Haemo-Adhaesione, Haemo Adhaesione); [Last Updated: 2 November 2015].	A3
1004	NCT02198014	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Effectiveness of Manual Therapy and Educational Physiotherapy in the Treatment of Hemophilic Arthropathy of the Knee. A Randomized Pilot Study; (NCT02198014, ARTHROPAT, ARTHROPATHY); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1005	NCT02198040	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy in the Treatment of Elbow Hemophilic Arthropathy: Manual Therapy vs Educational Physiotherapy. A Randomized Clinical Trial; (NCT02198040, ELBOW, ELBOW); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1006	NCT02198430	Universidad de Murcia; Multidisciplinary Assessment of the Physical, Functional and Psychosocial Alterations in Patients With Hemophilia. An Observational Study.; (NCT02198430, HOLISTIC, Hemo-HOLISTIC); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1007	NCT02199639	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia of Spain, El Salvador and Bolivia. An Observational Study; (NCT02199639, ibHEro, ibHEro); [Last Updated: 11 May 2015].	A2
1008	NCT02199717	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia; (NCT02199717, 1000039947); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1009	NCT02207218	Novo Nordisk A/S; A Multicentre, Non-interventional Post Marketing Study of Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-Term Treatment of Haemophilia A in Japan; (NCT02207218, U1111-1144-8212, NN7008-4105); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1010	NCT02207894	Haemophilia Centre Rhine Main, University of Bonn;Malmö University, University Hospital, Paris, Hospital Louis Pradel, Haematology Department, Lyon, Department of Hematology, CHU Montpellier, Octapharma Molecular Biochemistry, Berlin A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled (High Dose) Immune Tolerance Induction (ITI); (NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005); [Last Updated: 16 December	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		2017].	
1011	NCT02213250	Pfizer; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Male Chinese Subjects With Hemophilia B; (NCT02213250, 2015-003027-61, B1821048); [Last Updated: 19 October 2017].	A1
1012	NCT02225483	CancerCare Manitoba, The Hospital for Sick Children, Novo Nordisk A/S; Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function; (NCT02225483, H2013:304); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1013	NCT02229331	Universitaire Ziekenhuizen Leuven, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait.; (NCT02229331, 3DMKFM_haemo1); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
1014	NCT02231944	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients.; (NCT02231944, R9VFSE); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1015	NCT02241694	Novo Nordisk A/S; Haemophilia, Experiences, Results and Opportunities (HERO) in Brazil: Assessment of Psychological Effects of Haemophilia on Patients and Caregivers; (NCT02241694, U1111-1147-4202, F7HAEM-4146); [Last Updated: 3 August 2015].	A2
1016	NCT02246868	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.; (NCT02246868, 8VWFSE); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1017	NCT02246881	Bio Products Laboratory; An Open Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.; (NCT02246881, 8VWFPK); [Last Updated: 19 February 2015].	A3
1018	NCT02246894	Bio Products Laboratory; An Open Multicentre Phase III Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Severe Haemophilia A.; (NCT02246894, 8VWF05); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1019	NCT02250482	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery.; (NCT02250482, 8VWF02); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1020	NCT02250560	Bio Products Laboratory; An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF by Continu-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ous Infusion in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery.; (NCT02250560, R9VFCIMS); [Last Updated: 19 February 2015].	
1021	NCT02250573	Bio Products Laboratory; An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery.; (NCT02250573, R9VFSUR); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1022	NCT02253693	University of Valencia, Baxter Healthcare Corporation Descriptive Pilot Study of Monitoring of Physical Activity in Adult Patients With Haemophilia A Arthropathy by Means of Accelerometry, Image Tests and Physical Condition Parameters. Benefits Associated With That Monitoring"; (NCT02253693, H14-23641); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1023	NCT02256917	Octapharma; Prospective, Open-label, Multi-centre Phase 3b Study to Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Previously Treated Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02256917, GENA-21B); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1024	NCT02263066	Bayer; Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rF? Contained Regular Prophylaxis; (NCT02263066, 17653); [Last Updated: 3 August 2015].	A1
1025	NCT02263456	Bio Products Laboratory; An Open Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF and Replenine® or Any Other High Purity Factor IX Concentrate, in Severe Haemophilia B Patients.; (NCT02263456, RP9VFPK); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1026	NCT02263469	Bio Products Laboratory; An Open Multi-centre Phase III Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years; (NCT02263469, R9VF03); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1027	NCT02279199	Oregon Health and Science University; Assessment of Motor Proficiency in People With Bleeding Disorders Using the Bruininks-Oseretsky Test of Motor Proficiency, Second Edition (BOT-2™); (NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1028	NCT02280265	Nanjing Medical University; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A.; (NCT02280265, Prophylaxis201407008-1); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1029	NCT02282410	The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School; Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Severe or Moderately Severe Hemophilia A; (NCT02282410, 2014-053-01); [Last Updated: 19 February 2015].	
1030	NCT02284789	Bayer; Content and Psychometric Validation Study of the Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) in Subjects With Moderate to Severe Hemophilia A Treated on Prophylaxis; (NCT02284789, 17819); [Last Updated: 14 December 2015].	A3
1031	NCT02300519	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer, Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne; Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case; (NCT02300519, 2014-A01734-43, 1408185); [Last Updated: 24 August 2015].	A3
1032	NCT02306694	Oregon Health and Science University, Baxter Healthcare Corporation, Baxter Healthcare Corporation Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A; (NCT02306694, e11104, e11104); [Last Updated: 10 October 2016].	A3
1033	NCT02319070	Bayer; Prospective, Observational, 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. Cost,Clinical Outcomes and Quality of Life Comparison Between on Demand and Secondary Prophylaxis Treatment Strategies; (NCT02319070, KG1411GR, 17493); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1034	NCT02324517	Sheba Medical Center; Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders, Including Hemophilia With Inhibitors; (NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL); [Last Updated: 19 February 2015].	A2
1035	NCT02336178	Pfizer; An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (Nonacog Alfa, Recombinant Factor Ix) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settings In China; (NCT02336178, 2016-000765-22, B1821052); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1036	NCT02362581	Chulalongkorn University; Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02362581, 3125055); [Last Updated: 19 February 2015].	A1
1037	NCT02380222	Adelphi Values LLC, Blueprint Medicines Corporation Patient-Reported Outcome Questionnaire Development for Symptoms of Systemic Mastocytosis; (NCT02380222, BL7064A); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1038	NCT02389205	Tri-Service General Hospital; Rehabilitation Department of Tri-Service General Hospital; (NCT02389205, TSGH-105-165); [Last Updated: 30 March 2015].	A2
1039	NCT02392156	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		A Global, Multicenter, Observational Study Evaluating the Impact of rFVIIIFc and rFIXFc on Patient-reported Treatment Burden and Health Economic Outcomes; (NCT02392156, 997HA401); [Last Updated: 8 January 2018].	
1040	NCT02396342	UniQure Biopharma B.V., Chiesi Farmaceutici S.p.A. ; A Phase I/II, Open-label, Uncontrolled, Single-dose, Dose-ascending, Multi-centre Trial Investigating an Adeno-associated Viral Vector Containing a Codon-optimized Human Factor IX Gene (AAV5-hFIX) Administered to Adult Patients With Severe or Moderately Severe Hemophilia B; (NCT02396342, CT-AMT-060-01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1041	NCT02396862	Bayer; A Prospective, International, Longitudinal, Observational Disease Registry of Patient-reported Outcomes (PROs) and the Association With Hemophilia A and Its Treatment in Patients With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02396862, KG1301, 17285); [Last Updated: 8 January 2018].	A6
1042	NCT02402829	Children's Mercy Hospital Kansas City; A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture; (NCT02402829, 14040182); [Last Updated: 7 April 2015].	A2
1043	NCT02418793	Opko Biologics; A Phase 1/2a, Open-Label, Multicenter, Dose Escalation Study to Assess the Safety, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD) Profile of a Long Acting Recombinant FVIIa (MOD-5014) in Adult Men With Hemophilia A or B; (NCT02418793, CP-5-001); [Last Updated: 26 September 2016].	A2
1044	NCT02433782	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Physiotherapy Protocol by Myofascial Therapy and Randomized Clinical Study in Patients With Hemophilic Arthropathy; (NCT02433782, He-Fascial); [Last Updated: 26 October 2015].	A2
1045	NCT02439710	McMaster University, National Hemophilia Foundation Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 2 - Pilot Feasibility Study; (NCT02439710, HIREB-15-260D); [Last Updated: 2 November 2015].	A2
1046	NCT02448680	LFB USA, Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients From Birth to <12 Years Old With Inhibitors to Factor VIII or IX: PerSept 2; (NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1047	NCT02453542	Karolinska Institutet; Global Haemostatic Methods to Measure the Treatment Effect Following Administration	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors; (NCT02453542, 202100-2973); [Last Updated: 16 December 2017].	
1048	NCT02461992	Pfizer; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (Moroctocog Alfa (Af-cc), Recombinant Factor Viii) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (NCT02461992, 2015-003685-88, B1831082); [Last Updated: 19 October 2017].	A2
1049	NCT02470871	CSL Behring; Multi-center, Randomized, Open-label, Parallel-Arm, Single-dose, Pharmacokinetic Study of rVIIa-FP (CSL689) in Subjects With Congenital Factor VII Deficiency; (NCT02470871, 2014-002982-32, CSL689_1002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1050	NCT02476942	Hoffmann-La Roche; A Multicenter, Non-Interventional Study Evaluating Bleeding Incidence, Health-Related Quality of Life, and Safety in Patients With Hemophilia A Under Standard-of-Care Treatment; (NCT02476942, BH29768); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1051	NCT02479087	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico, Sintesi Research Srl; IMMUNE TOLERANCE INDUCTION, BY FACTOR VIII CONCENTRATE CONTAINING VON WILLEBRAND FACTOR, IN SEVERE OR MODERATE HAEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS; (NCT02479087, FCG-CNS-001); [Last Updated: 3 August 2015].	A2
1052	NCT02483208	Bayer; Single Dose, Open-label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate; (NCT02483208, 2014-005173-36, 17608); [Last Updated: 23 February 2016].	A2
1053	NCT02484092	Spark Therapeutics, Pfizer Gene Therapy, Open-label, Dose-escalation Study of SPK-9001 [Adeno-associated Viral Vector With Human Factor IX Gene] in Subjects With Hemophilia B; (NCT02484092, SPK-9001-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1054	NCT02484586	Brien Holden Vision; Dispensing Study to Assess the Visual Performance of Optimised Prototype Contact Lenses; (NCT02484586, CRTC2014-04); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1055	NCT02490787	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Randomised, Placebo Controlled, Double Blinded, Multiple Dose Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects (Explorer™3); (NCT02490787, 2014-003793-16, U1111-1161-1501, NL53826.018.15, NN7415-4159); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1056	NCT02492984	Pfizer; An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Xyntha (Moroctocog-alfa (Af-cc), Recombinant Fviii) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care Settings In China; (NCT02492984, 2015-005040-33, B1831083); [Last Updated: 16 December 2017].	
1057	NCT02502149	Bioverativ Therapeutics Inc., Swedish Orphan Biovitrum A Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) Manufactured at 15K Scale and at Different Vial Strengths in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02502149, 2014-003895-21, 997HA309); [Last Updated: 18 January 2018].	A3
1058	NCT02502409	Skane University Hospital, Indiana Hemophilia and Thrombosis Center, University of Bonn;Biogen, Swedish Orphan Biovitrum Natural History Study of Factor IX Treatment and Complications; (NCT02502409, B-Natural); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1059	NCT02506023	Emory University; Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers; (NCT02506023, IRB00080329); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1060	NCT02512211	Universidad Católica San Antonio de Murcia; Spanish Validation of "Haemophilia Activities List" (HAL) and "Specific Sport Scale" (HEP-Test-Q) Questionnaires; (NCT02512211, VALIDATION, VALIDATION, VALIDATION, VALIDATION); [Last Updated: 11 July 2016].	A3
1061	NCT02512250	Swiss Hemophilia Network; Swiss Hemophilia Registry (NCT02512250, 2014-0667); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1062	NCT02528968	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust; UK-PK Study: National Study of the Implementation of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients Living With Severe Haemophilia A; (NCT02528968, 2015-MED-13); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1063	NCT02540187	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne, Pfizer Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients; (NCT02540187, 1108164); [Last Updated: 11 April 2016].	A2
1064	NCT02541942	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept 2 Trial; (NCT02541942, 2015-001919-13, U1111-1169-6103, NN1731-4214); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1065	NCT02546622	American Thrombosis and Hemostasis Network, Shire, CSL Behring, Bioverativ Therapeutics Inc., Bayer A Longitudinal, Observational Study of Previously Treated Hemophilia Patients Switching Factor Replacement	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Products; (NCT02546622, ATHN 2); [Last Updated: 22 January 2018].	
1066	NCT02548143	LFB USA, Inc., Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies A Phase 3 Study of the Safety and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) for the Prevention of Excessive Bleeding in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors to Factor VIII or IX Undergoing Elective Surgery or Other Invasive Procedures (PERSEPT 3); (NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1067	NCT02554526	Nara Medical University, Baxalta US Inc. ; Basic Study on Novel Therapeutic Strategy With Bypassing Agent Therapy in Hemophilia A Patients With Inhibitors; (NCT02554526, J150100036); [Last Updated: 28 September 2015].	A3
1068	NCT02554773	Alnylam Pharmaceuticals; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B Who Have Participated in a Previous Clinical Study With ALN-AT3SC; (NCT02554773, ALN-AT3SC-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1069	NCT02568202	Novo Nordisk A/S; Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S); (NCT02568202, U1111-1171-8168, HAEM-4268); [Last Updated: 25 January 2016].	A1
1070	NCT02569359	Tri-Service General Hospital; Efficacy and Safety of Shea Nut Oil in Hemophilic Arthropathy; (NCT02569359, 1-104-05-041); [Last Updated: 21 November 2016].	A2
1071	NCT02571569	Bayer; A Phase 1, First in Man, Multicenter, Open Label, Single Escalating Dose Study of BAY1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors; (NCT02571569, 2014-003283-20, 16144); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1072	NCT02581735	Real Fundación Victoria Eugenia, Universidad de Murcia, Medtep Inc., Universidad de Murcia, Medtep Inc. ; Effectiveness of the uPatient Platform in the Fulfillment of the Prophylactic Treatment in Patients With Hemophilia; (NCT02581735, uPatient, uPatient); [Last Updated: 11 July 2016].	A2
1073	NCT02581969	Bayer; Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A." POTTER-10; (NCT02581969, 18251); [Last Updated: 22 January 2018].	A6
1074	NCT02582060	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography; (NCT02582060, 14-00030); [Last Updated: 22 January	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		2018].	
1075	NCT02582450	Real Fundación Victoria Eugenia, Medtep!Inc Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia. Veritas-Pro Project; (NCT02582450, Veritas-Validation); [Last Updated: 2 November 2015].	A3
1076	NCT02585635	Neuroscience Research Australia, Sydney Children's Hospitals Network, The George Institute, Royal Children's Hospital Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia; (NCT02585635, H15-263263); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1077	NCT02585960	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Randomized, Multi-center Clinical Study Comparing the Safety and Efficacy of BAX 855 Following PK-guided Prophylaxis Targeting Two Different FVIII Trough Levels in Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT02585960, 261303); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1078	NCT02586012	University of Pittsburgh; Weight-based Dosing in Hemophilia A: A Randomized, Controlled, Open-label, Crossover Trial to Measure Factor VIII Recovery Following Factor VIII Concentrate Dosing Based on Total Body Weight, Ideal Body Weight, and Lean Body Mass; (NCT02586012, PRO15010061); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1079	NCT02601170	Tri-Service General Hospital; Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy (NCT02601170, 2-102-05-019); [Last Updated: 9 May 2016].	A2
1080	NCT02610127	Baxalta now part of Shire; Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A; (NCT02610127, 241302); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1081	NCT02615691	Baxalta now part of Shire; Phase 3, Prospective, Multicenter, Open Label Study to Investigate Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in Previously Untreated Patients (PUPs) and Minimally Treated Patients (MTPs) < 6 Years With Severe Hemophilia A (FVIII < 1%); (NCT02615691, 261203); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1082	NCT02618915	Dimension Therapeutics; Phase I/II Open-Label Safety and Dose Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02618915, 101HEMB01); [Last Updated: 16 December 2017].	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1083	NCT02622646	Hospital Universitario La Fe; Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients; (NCT02622646, HUF-OCT-2015-01); [Last Updated: 29 August 2016].	A1
1084	NCT02634424	Assistance Publique - Hôpitaux de Paris, Baxter Healthcare Corporation Interest of Preventive Personalized Treatment in Hemophilia A; (NCT02634424, P140701); [Last Updated: 12 September 2016].	A1
1085	NCT02634723	Baxalta now part of Shire; Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A; (NCT02634723, 061501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1086	NCT02634918	Northwell Health, National Cancer Institute (NCI), University of California, San Diego; Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease; (NCT02634918, #15-145); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1087	NCT02674997	Baxalta now part of Shire; A New Patient-centric Outcome Measure for Patients With Hemophilia: Testing the Feasibility of GAS-Hem in Pediatric, Adolescent and Adult Hemophilia A Patients; (NCT02674997, 001501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1088	NCT02695160	Sangamo Therapeutics; A Phase I, Open-Label, Ascending Dose Study to Assess the Safety and Tolerability of AAV2/6 Factor IX Gene Therapy Via Zinc Finger Nuclease (ZFN) Mediated Targeted Integration of SB-FIX in Adult Subjects With Severe Hemophilia B; (NCT02695160, SB-FIX-1501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1089	NCT02697370	Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, University of Wales Cardiff United Kingdom (UK), Uppsala University Efficacy and Cost Effectiveness of Standard Versus Pharmacokinetic Dosing During Factor VIII Prophylaxis in Adult Patients With Severe Haemophilia A; (NCT02697370, 12/SC/0363); [Last Updated: 14 March 2016].	A6
1090	NCT02716194	Baxalta now part of Shire; A Phase 1, Prospective, Open Label, Two Period, Fixed Sequence, Dose-Escalation Study of the PK and Safety of BAX 826 (PSA-rFVIII) in Previously Treated Patients With Severe (FVIII <1%) Hemophilia A; (NCT02716194, 2015-004079-60, 291501); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1091	NCT02718677	Pfizer; Non-interventional Study To Evaluate Efficacy And Safety Of Refacto Af In The Standard Prophylaxis Treatment Of Children With Severe Hemophilia A; (NCT02718677, B1831088); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1092	NCT02726139	Boston VA Research Institute, Inc., Baxalta US Inc., Emory University, University of Michigan; Improved	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Factor VIII Inhibitor Evaluation; (NCT02726139, BVARI_GG_2016_1); [Last Updated: 11 April 2016].	
1093	NCT02727647	Chulalongkorn University; Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients; (NCT02727647, 3125056); [Last Updated: 11 April 2016].	A1
1094	NCT02740413	Pfizer; Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto Af - A Swedish Cohort Study; (NCT02740413, B1821054); [Last Updated: 8 January 2018].	A6
1095	NCT02750085	Victor Blanchette, St. Paul's Hospital, Montreal Children's Hospital of the MUHC, Queen's University, University Hospital, Motol, University Hospital Brno, Royal Children's Hospital, Sydney Children's Hospitals Network, Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia; (NCT02750085, myPKFiT™ Study); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1096	NCT02764489	Baxalta now part of Shire; A Two-part, Phase 3b, Prospective, Multicenter, Open-label, Randomized, Crossover Study of the PK and Safety of FEIBA Reconstituted in Regular or 50% Reduced Volume and the Safety of Faster Infusion Rates in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors; (NCT02764489, 2015-005781-39, 091501); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1097	NCT02776826	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry Pilot Phase; (NCT02776826, WBDR Pilot Phase); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1098	NCT02781233	University of Valencia, Baxalta US Inc. ; The Impact of Progressive Resistance Training on Quality of Life in Patients With Haemophilia; (NCT02781233, H15-29504); [Last Updated: 7 November 2016].	A2
1099	NCT02781766	Hospices Civils de Lyon; Thrombin Generation Capacity of Patients With Severe Haemophilia Receiving Prophylaxis; (NCT02781766, 2012-765); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1100	NCT02785718	Hospices Civils de Lyon; The Influence of the Proteins of the Contact Activation System on Thrombus Formation in Human Blood; (NCT02785718, 2012.785); [Last Updated: 13 June 2016].	A1
1101	NCT02796222	University of British Columbia, Biogen; Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia A and B in Canada: An Observational Study of Real-world Outcomes; (NCT02796222, CAN-FAB-15-10911); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1102	NCT02800941	Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne; Bleeding Frequency Under Anticoagulant Treatment in Pul-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		monary Hypertension : HEMA-HTP Multicentric Study.; (NCT02800941, 2016-001608-41, 1608037); [Last Updated: 16 December 2017].	
1103	NCT02803502	Brugmann University Hospital; Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis ?; (NCT02803502, CHUB-PK TGT); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1104	NCT02807753	University of Miami, Shire Evaluation of Joint Arthropathy Using Ultrasound Technique in Children With Severe Hemophilia Undergoing Prophylaxis Regimen; (NCT02807753, 20151156); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1105	NCT02825667	Real Fundación Victoria Eugenia; Randomized Clinical Study on the Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Treatment of the Hemophilic Arthropathy of Ankle; (NCT02825667, AnHe-Fascial); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1106	NCT02825706	Real Fundación Victoria Eugenia; Effectiveness of an Educational Physiotherapy and Home Exercises Program in Adult Patients With Hemophilia: A Randomized Clinical Trial; (NCT02825706, EducationalPhys); [Last Updated: 21 July 2016].	A2
1107	NCT02830477	Bayer; A Multinational Phase IV Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis; (NCT02830477, KV1601, 18559); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1108	NCT02834130	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Input of a Multidisciplinary Device Including a Psychological Approach, to Accompany the Announce of Diagnosis for Young Children With Serious Constitutional Hemorrhagic Disease and Their Families; (NCT02834130, 2014-A00367-40, 2014-05); [Last Updated: 8 August 2016].	A1
1109	NCT02851082	University Hospital, Toulouse; Protected by Nature: Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study.; (NCT02851082, 15 7674 03); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1110	NCT02866526	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia - TRANSHEMO; (NCT02866526, 2016-30); [Last Updated: 22 January 2018].	A3
1111	NCT02870114	University of Minho, Hospital Sao Joao, Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopa-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		thies Sociodemographic, Clinic and Psychosocial Aspects of People With Haemophilia in Portugal: a National Survey; (NCT02870114, 520101.ID1825); [Last Updated: 16 December 2017].	
1112	NCT02870452	University of Minho, Hospital Sao Joao Effectiveness of Two Psychological Interventions for Prevention and Management of Pain, Emotional Regulation and Promotion of Quality of Life in People With Haemophilia: a Randomized Controlled Trial; (NCT02870452, RCT520101.ID1825); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1113	NCT02888223	Sinocelltech Ltd.; Pharmacokinetic Comparison of SCT800 (B-domain Deleted Recombinant Factor VIII) With Xyntha in Previously Treated Patients With Hemophilia A: a Phase I, Open-label, Randomized, Crossover Study; (NCT02888223, SCT800HA1); [Last Updated: 12 September 2016].	A3
1114	NCT02895945	Baxalta now part of Shire; A Phase 3, Multicenter, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects With Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (NCT02895945, 241502); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1115	NCT02908243	Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis, Changhua Christian Hospital, Taipei Medical University Hospital, Taipei Veterans General Hospital, Taiwan, Taipei Medical University Shuang Ho Hospital, Taichung Veterans General Hospital, China Medical University Hospital, Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan (NCT02908243, 141115); [Last Updated: 26 September 2016].	A1
1116	NCT02911233	University Hospital, Caen; Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity (NCT02911233, 13-136); [Last Updated: 3 October 2016].	A2
1117	NCT02912143	Ludwig-Maximilians - University of Munich, Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society German Pediatric Hemophilia Research Database; (NCT02912143, DRKS00011101, GEPHARD); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1118	NCT02919800	Opko Biologics; A Phase 1,Randomized, Single-blind, Placebo-controlled, Single Dose, Dose-escalated Study to Assess the Safety, Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Profile of Subcutaneous Administration of a Long-acting Recombinant Factor VIIa in Healthy Adult	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Males; (NCT02919800, CP-5-002); [Last Updated: 16 December 2017].	
1119	NCT02921945	Sinocelltech Ltd.; A Multi-center, Phase III, Non-controlled, Open-label Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of SCT800 for On-demand Treatment in Previously Treated Patients With Hemophilia A; (NCT02921945, SCT800HA3, SCT800HA3); [Last Updated: 10 October 2016].	A2
1120	NCT02922231	Baxalta now part of Shire; Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea; (NCT02922231, 251501); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1121	NCT02930317	Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co.,Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of rFVIII in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Chinese With Hemophilia A; (NCT02930317, CTTQ-NXBYZ, CTTQ-NXBYZ); [Last Updated: 24 October 2016].	A1
1122	NCT02937831	Baxalta now part of Shire; RIXUBIS Drug Use-Result Survey (Japan); (NCT02937831, 251601); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1123	NCT02938156	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Evaluation of Real World Outcomes With Extended Half-Life Concentrates for Routine Clinical Use in Haemophilia A and B: UK - EHL Outcomes Registry; (NCT02938156, RFH/9782); [Last Updated: 18 January 2018].	A6
1124	NCT02938585	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A; (NCT02938585, U1111-1150-0765, CTR20160811, NN7008-4028); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1125	NCT02941354	Novo Nordisk A/S; A Multicentre, Open-label Trial Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A; (NCT02941354, 2015-004379-56, U1111-1175-1191, NN7008-4239); [Last Updated: 22 January 2018].	A3
1126	NCT02941783	Bayer; Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients; (NCT02941783, 2015/01011, 18706); [Last Updated: 18 January 2018].	A6
1127	NCT02954575	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A; (NCT02954575, WIL-27); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1128	NCT02962765	Octapharma; Prospective, Multinational, Non-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		interventional Post-authorisation Study to Document the Long-term Immunogenicity, Safety, and Efficacy of Human-cl rhFVIII (Simoctocog Alfa) in Patients With Haemophilia A Treated in Routine Clinical Practice; (NCT02962765, GENA-99); [Last Updated: 16 December 2017].	
1129	NCT02971930	Bayer; Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A; (NCT02971930, 19144); [Last Updated: 8 January 2018].	A3
1130	NCT02971969	Dimension Therapeutics; A Long-Term Follow-up Study to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (NCT02971969, 101HEMB02); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1131	NCT02974855	Pfizer; A Multicenter, Open-label, Multiple Ascending Dose Study To Evaluate The Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, And Efficacy Of Subcutaneous Or Intravenous Pf-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia; (NCT02974855, 2016-001885-27, B7841002); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1132	NCT02976753	Swedish Orphan Biovitrum; 24-month Prospective, Multicentre, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products in the Prophylactic Treatment of Patients With Haemophilia A (A-SURE); (NCT02976753, Sobi.Elocta-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1133	NCT02979119	PedNet Haemophilia Research Foundation, Lund University Hospital The European Paediatric Network for Haemophilia Management and the PedNet Haemophilia Registry; (NCT02979119, Version 5.1 June 2014); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1134	NCT02996942	Lund University; Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A; (NCT02996942, 2012/118); [Last Updated: 9 January 2017].	A6
1135	NCT02999308	Beijing Children's Hospital; Hematology Oncology Center; (NCT02999308, CHIPS); [Last Updated: 9 January 2017].	A3
1136	NCT03001830	University College, London, Medical Research Council GO-8: Gene Therapy for Haemophilia A Using a Novel Serotype 8 Capsid Pseudotyped Adeno-associated Viral Vector Encoding Factor VIII-V3; (NCT03001830, 2016-000925-38, MR/L013185/1, UCL 13/0076); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1137	NCT03002480	Children's Hospital Los Angeles; Individualizing Bypassing Agent Therapy Utilizing TEG in Hemophilia Patients With Inhibitors; (NCT03002480, 16-00501); [Last Updated: 9 January 2017].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1138	NCT03003533	Spark Therapeutics; Gene Transfer, Dose-Finding Safety, Tolerability, and Efficacy Study of SPK-8011 [a Recombinant Adeno-Associated Viral Vector With Human Factor VIII Gene] in Individuals With Hemophilia A; (NCT03003533, SPK-8011-101); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1139	NCT03006965	Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis, Shire, Unidad de Ensayos Clínicos e Investigación Clínica. Hospital La Paz, Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using an Online Medical Application Based on a Published Population Model and a Bayesian Algorithm; (NCT03006965, STH-OCT-2016-01, PK HemoA-SP); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1140	NCT03009591	Real Fundación Victoria Eugenia; Prospective and Multicenter Study to Assess the Safety and Effectiveness of a Physiotherapy Treatment Through Fascial Therapy in Hemophilic Elbow Arthropathy. A Pilot Study.; (NCT03009591, HeL-Fascial); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1141	NCT03034044	Pfizer; Post-marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe; (NCT03034044, B1831086); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1142	NCT03054389	Baxalta now part of Shire; Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews; (NCT03054389, 001601); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1143	NCT03054662	Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain, World Federation of Hemophilia Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast.; (NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1144	NCT03055611	Swedish Orphan Biovitrum; A 24-month Prospective, Non-interventional, Multicentre Study to Evaluate the Real-World Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B; (NCT03055611, Sobi.HAEM89-002); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1145	NCT03061201	Sangamo Therapeutics; A Phase 1/2, Open-Label, Adaptive, Dose-Ranging Study to Assess the Safety and Tolerability of SB-525 (Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy) in Adult Subjects With Severe Hemophilia A; (NCT03061201, SB-525-1603); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1146	NCT03075670	Novo Nordisk A/S; A Trial Comparing the Pharmacoki-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		netics of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B; (NCT03075670, 2016-001149-25, U1111-1180-7154, NN7999-4260); [Last Updated: 22 January 2018].	
1147	NCT03079063	AryoGen Pharmed Co.; Randomized, Multicenter, Single-dose, Cross-over, Double-blind Study Comparing the Pharmacokinetic of Biosimilar Eptacog Alfa With Novoseven®, in Patients With Congenital Factor VII Deficiency; (NCT03079063, UGA2014-02); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1148	NCT03091751	Grifols Biologicals Inc.; Efficacy and Safety of Factor IX (FIX) Contained in AlphaNine® and Its Pharmacokinetic Comparison With BeneFIX® in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B; (NCT03091751, IG-404-1); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1149	NCT03095287	Grifols Therapeutics Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIII/VWF (Alphanate®) in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects With Congenital Hemophilia A; (NCT03095287, GBI1406); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1150	NCT03103542	Swedish Orphan Biovitrum, Bioverativ Therapeutics Inc. ; A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed With rFVIIIFc Within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies; (NCT03103542, 2017-000065-73, Sobi.Elocta-003); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1151	NCT03136003	The Hospital for Sick Children, Canadian Hemophilia Society, St. Michael's Hospital, Toronto, Nationwide Children's Hospital DDAVP vs Exercise in Patients With Mild Hemophilia A - Which is Better and do They Work Synergistically in Improving Hemostasis?; (NCT03136003, 1000054948); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1152	NCT03154437	Genentech, Inc.; An Open-Label, Multicenter, Expanded Access Program for Emicizumab in Patients With Hemophilia A With Inhibitors; (NCT03154437, ML39356); [Last Updated: 18 January 2018].	A2
1153	NCT03157154	Nantes University Hospital; Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies; (NCT03157154, RC17_0150); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1154	NCT03159663	Assiut University; Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients; (NCT03159663, Assiut1987); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1155	NCT03161626	Bio Products Laboratory; A Multicenter, Post-Marketing Registry Study of COAGADEX® in the Peri-operative	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Management of Patients With Moderate or Severe Hereditary Factor X Deficiency Undergoing Major Surgery; (NCT03161626, Ten06); [Last Updated: 22 January 2018].	
1156	NCT03168685	Healthcare Innovation Technology Lab, Bayer Bayer/HITLAB - Hemophilia Mobile App Usability Pilot; (NCT03168685, Pro00021564); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1157	NCT03169972	Baxalta now part of Shire, Baxalta Japan Limited ADYNOVATE Drug Use-Results Survey; (NCT03169972, 261601); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1158	NCT03179748	Novo Nordisk A/S; Non-interventional, Multi-Centre, Post-Authorisation Safety Study With Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients; (NCT03179748, U1111-1171-9845, NN7008-4253); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1159	NCT03184025	Neslihan Tekçe; Effect of Surface Sealant Application on Clinical Performance of HEMA Containing and HEMA-free Self-Etch Adhesives; (NCT03184025, 2014/239); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1160	NCT03185897	Baxalta now part of Shire; A Global Epidemiologic Study to Determine the Prevalence of Neutralizing Antibodies and Related Adaptive Immune Responses to Adeno-Associated Virus (AAV) in Adults With Hemophilia; (NCT03185897, 201601); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1161	NCT03186677	ISU Abxis Co., Ltd., Catalyst Biosciences A Phase 1, Open-label, Multi-center, Dose-escalation Study to Investigate the Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of ISU304 in Previously Treated Hemophilia B Patients; (NCT03186677, ISU304-001/CB2679d); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1162	NCT03188913	Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute; Major Burns Coagulation and the Role of Factor XIII: A Descriptive Study; (NCT03188913, PR(ATR)341/2016); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1163	NCT03196284	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors; (NCT03196284, U1111-1179-2925, 2016-000510-30, JapicCTI-173681, NN7415-4310); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1164	NCT03196297	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors; (NCT03196297, U1111-1179-3872, 2016-000614-29, JapicCTI-173682, NN7415-4255);	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		[Last Updated: 22 January 2018].	
1165	NCT03199794	Baxalta now part of Shire, Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice; (NCT03199794, 241501); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1166	NCT03204539	University of California, Davis; INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF (INITIATE); (NCT03204539, 988465); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1167	NCT03205163	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Phase 1/2a, Open-Label, Dose-Escalation Study to Determine the Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics of a Single Intravenous Injection of rFVIIIFc-VWF-XTEN (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A; (NCT03205163, 242HA101, 242HA101); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1168	NCT03217032	Shenzhen Geno-Immune Medical Institute; Gene Modified Autologous Hematopoeitic Stem Cell for Type A or B Hemophilia; (NCT03217032, GIMI-IRB-17007); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1169	NCT03237273	Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, Pfizer HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound on Disease Management and Treatment Decision-making in Moderate and Severe Haemophilia; (NCT03237273, 63143); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1170	NCT03248141	Pfizer; Understanding Hemophilia A And B Drug Dosage Administration Patterns; (NCT03248141, HEMOBAFS, B1821056); [Last Updated: 22 January 2018].	A3
1171	NCT03264014	University of Pretoria, Novo Nordisk A/S, Medical Research Council, South Africa An Observational Pilot sTudy to Assess the Feasibility of Combining Data From Patient Registries in Countries With Developing Health Care Systems to EvaluaTe Haemophilia Management; (NCT03264014, UP TARGET H); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1172	NCT03272568	Emory University, Bioverativ Therapeutics Inc. ; A Feasibility Trial Using Extended Half Life Factor Products in the Reduction of Menstrual Bleeding in Symptomatic Hemophilia A and B Carriers; (NCT03272568, IRB00095067); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1173	NCT03276130	Swedish Orphan Biovitrum; Management of Health-Related Quality of LIfe Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B; (NCT03276130, Sobi.HAEM89-003); [Last Updated: 16 December 2017].	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1174	NCT03286153	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), Seattle Children's Hospital, Oregon Health and Science University, Providence Health &Services Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing; (NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1175	NCT03287999	Royal Free Hospital NHS Foundation Trust; Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B; (NCT03287999, 11296); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1176	NCT03299699	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; FRATHEMO: Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia.; (NCT03299699, 2017-06); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1177	NCT03301376	Assistance Publique Hopitaux De Marseille; INTHEMO: Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort; (NCT03301376, 2016-51); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1178	NCT03307980	Spark Therapeutics, Pfizer FIX-LONG Study: A Factor IX (FIX) Gene Transfer, Multi-center Evaluation of the LONG-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 (rAAV-Spark100-hFIX-Padua) in Individuals With Hemophilia B; (NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1179	NCT03313531	Lund University, Shire Calibrated Automated Thrombogram: A Scandinavian Multicenter Study; (NCT03313531, TGA1); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1180	NCT03315455	Hoffmann-La Roche; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients; (NCT03315455, YO39309); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1181	NCT03327779	World Federation of Hemophilia; World Bleeding Disorders Registry; (NCT03327779, WBDR); [Last Updated: 16 December 2017].	A6
1182	NCT03344003	Octapharma; Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate - A Canadian Study; (NCT03344003, WIL-26); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1183	NCT03358836	Bloodworks (Puget Sound Blood Center), CSL Behring Joint Health Study; (NCT03358836, Joint Health Study); [Last Updated: 16 December 2017].	A3
1184	NCT03360149	University Hospital, Brest; Health Practice of Hemophil-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ia Patiente Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children (NCT03360149, ECHANGE); [Last Updated: 16 December 2017].	
1185	NCT03361137	Genentech, Inc.; A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures; (NCT03361137, ML39791); [Last Updated: 22 January 2018].	A2
1186	NCT03363321	Pfizer; A Multicenter, Open-label Study To Evaluate The Long-term Safety, Tolerability And Efficacy Of Subcutaneous Or Intravenous PF-06741086 In Subjects With Severe Hemophilia; (NCT03363321, 2017-001255-31, B7841003); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1187	NCT03364998	Bayer; Single Dose, Open Label, Randomized, Crossover Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters of BAY 94 9027 and Elocta; (NCT03364998, 2017-003201-18, 19096); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1188	NCT03369444	University College, London; A Phase I/II, Open Label, Multicentre, Ascending Single Dose, Safety Study of a Novel Adeno- Associated Viral Vector (FLT180a) in Patients With Haemophilia B; (NCT03369444, UCL/15/0552); [Last Updated: 16 December 2017].	A1
1189	NCT03370172	Baxalta now part of Shire, Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire A Global, Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of the Safety and Dose Escalation of BAX 888, an Adeno-Associated Virus Serotype 8 (AAV8) Vector Expressing B-Domain Deleted Factor VIII (BDD-FVIII) in Severe Hemophilia A Subjects Administered a Single Intravenous Infusion; (NCT03370172, 2015-005576-22, 201501); [Last Updated: 16 December 2017].	A2
1190	NCT03370913	BioMarin Pharmaceutical; Phase 3 Open-Label Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec an AAV Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels =1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions; (NCT03370913, 2017-003215-19, BMN 270-301); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1191	NCT03372993	AryoGen Pharmed Co.; A Post-Marketing, Observational Study in Iran to Determine the Immunogenicity Status in Patients Who Have Received rFVIIa AryoSeven.; (NCT03372993, ARY2016-01); [Last Updated: 8 January 2018].	A2
1192	NCT03376516	Octapharma; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A; (NCT03376516, WIL-30); [Last	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Updated: 8 January 2018].	
1193	NCT03379974	Nationwide Children's Hospital, The Hospital for Sick Children Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A - is One Non-inferior to the Other and do They Work Additively in Improving Hemostasis?; (NCT03379974, IRB17-00290); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1194	NCT03380780	Hoffmann-La Roche; A Single-Center, Open-Label, Single Dose Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers; (NCT03380780, YP39308); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1195	NCT03384277	Zhang Lei, Qilu Hospital of Shandong University, Tianjin First Central Hospital, The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Henan Cancer Hospital A Prospective, Randomized, Multicenter Clinical Trial of Acquired Haemophilia A With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab; (NCT03384277, IHBDH-IIT2017006); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1196	NCT03392974	BioMarin Pharmaceutical; Phase 3 Study To Evaluate Efficacy/Safety of Valoctocogene Roxaparvovec an AAV Vector-Mediated Gene Transfer of hFVIII at a Dose of 4E13vg/kg in Hemophilia A Patients With Residual FVIII Levels =1IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions; (NCT03392974, 2017-003573-34, BMN 270-302); [Last Updated: 18 January 2018].	A2
1197	NCT03399149	University Hospital, Grenoble; Systematic Evaluation by an Intensivist of Hematological Malignancy Patients Presenting With Acute Respiratory or Hemodynamic Failure: Impact on Prognosis: A Monocentric Observational Before-after Study; (NCT03399149, 2017-A00411-52, CARE HEMA (38RC16.238)); [Last Updated: 22 January 2018].	A1
1198	NTR2094	Academic Medical Center (AMC); The STIMULATE study: Statins Influence on Minrin Upregulation of von Willebrand factor and factor VIII. - STIMULATE; (NTR2094, 2009-017060-17); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1199	NTR2543	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Optimisation of home treatment in hemophilia; Effects on compliance and quality of life after intervention by a trained hemophilia nurse. - Optimisation of home treatment in hemophilia.; (NTR2543, 2723516 / 2010-097 ,); [Last Updated: 30 April 2017].	A2
1200	NTR2686	University Medical Center Utrecht (UMCU); Home treatment in prophylaxis for haemophilia: A quantitative assessment. - QAHT-study; (NTR2686, 10-269/ C); [Last Updated: 30 April 2017].	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1201	NTR2949	Radboud University Nijmegen Medical Centre; The correlation of factor VIII antibodies, measured with different assays, and factor VIII survival in patients with severe haemophilia A. - IMPALA; (NTR2949, NL19146.091.08); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1202	NTR3098	University Medical Center Utrecht (UMCU); Severe Haemophilia: Prophylactic treatment in the 2nd and 3rd decade. -; (NTR3098, U1111-1121-7069); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1203	NTR3240	Academic Center Dentistry Amsterdam (ACTA); The effect of chemotherapeutic agents and mechanical tongue cleaning on morning bad breath. -; (NTR3240, NL34505.018.11); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1204	NTR4121	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia - OPTICLOT; (NTR4121, 34911.07813 / 2013-243); [Last Updated: 12 June 2017].	A2
1205	NTR4548	University Medical Center Utrecht (UMCU); Arthropathy in patients with congenital severe and moderate severe Von Willebrand disease - Willebrand Artropathy Study; (NTR4548, NL38989.041.12); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1206	NTR4561	Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital; Measurement of gait variability in patients with and without hemophilic arthropathy; MOVE study - MOVE study; (NTR4561, MEC-2014-086); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1207	NTR4754	University Medical Center Utrecht (UMCU); The value of ultrasound compared to magnetic resonance imaging in haemophilic arthropathy -; (NTR4754, METC 14-274); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1208	NTR5274	University Medical Center Groningen (UMCG); Hemophilia and Atherosclerotic Plaque Imaging: an exploratory study - MAGICAL study (Magnetic Resonance Imaging of Carotid Arteries in Hemophilia Patients); (NTR5274, NL46624.042.13); [Last Updated: 11 December 2017].	A3
1209	NTR5284	University Medical Center Groningen (UMCG); Medial arterial calcification in patients with haemophilia - MIRACLE; (NTR5284, NL51599.042.14); [Last Updated: 30 April 2017].	A3
1210	NTR5383	Erasmus Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild hemophilia A - DAVID; (NTR5383, NL53686.078.15); [Last Updated: 5 September 2017].	A1
1211	NTR5438	University Medical Center Groningen (UMCG); MRI vessel wall characteristics of peripheral arteries and	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		arterial stiffness in hemophilia patients -; (NTR5438, NL52159.042.15); [Last Updated: 30 April 2017].	
1212	NTR6036	Erasmus Medical Center; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions - Little DAVID; (NTR6036, NL57682.078.16); [Last Updated: 30 April 2017].	A1
1213	NTR6769	Van Creveldkliniek - UMC Utrecht; Sports Participation and Injuries in Patients with Haemophilia - SPRAIN; (NTR6769, NL69221.041.17); [Last Updated: 11 December 2017].	A1
1214	PER-058-14	Pfizer Inc.,; AN OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE PROPHYLAXIS TREATMENT, AND TO CHARACTERIZE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF B-DOMAIN DELETED RECOMBINANT FACTOR VIII ALBUMIN FREE (MOROCTOCOG ALFA [AF-CC]) IN CHILDREN WITH HEMOPHILIA A; (PER-058-14, 3082B2&#8208, 313&#8208, WW (B1831001)); [Last Updated: 8 January 2018].	A1
1215	TCTR20140128002	Apexcela, Co., Ltd.; An open-label prospective study to evaluate the efficacy and safety of a recombinant human Erythropoietin (Hema-Plus) for the management of anemia in patients on peritoneal dialysis; (TCTR20140128002, APXF001-01); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1216	TCTR20170228002	Thai Hematology Society; The safety and efficacy of plasma-derived factor VIII concentrate produced by National Blood Center, Thai Red Cross Society; (TCTR20170228002); [Last Updated: 10 January 2018].	A2
1217	TCTR20170512002	Novo Nordisk; Explorer 5; (TCTR20170512002, U1111-1179-3872); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1218	TCTR20170807003	Apexcela Co., Ltd., Siam Bioscience Co., Ltd. ; A Study to Observe Pure Red Cell Aplasia (PRCA) Occurrence in Patients with Chronic Kidney Disease Who Used Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) at Ramathibodi Hospital; (TCTR20170807003, APXF001-02); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
1219	TCTR20170808001	Apexcela Co., Ltd., Siam Bioscience Co., Ltd. ; A Retrospective Study of the Efficacy and Safety of Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) in Patients with Chronic Kidney Disease who continuously used Hema-Plus at Siriraj Hospital; (TCTR20170808001, APXF001-03); [Last Updated: 10 January 2018].	A1
EU-CTR			
1220	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals; A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		develop de novo factor VIII inhibitors while receiving fac; (2004-000219-24, 3082A-101342).	
1221	2004-001623-38	Baxter AG; Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated; (2004-001623-38, 060103).	A1
1222	2004-002648-88	Wyeth Pharmaceuticals; In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX); (2004-002648-88, 3090A-101795).	A1
1223	2004-003727-12	Wyeth Pharmaceuticals Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate; (2004-003727-12, 3082A-101711).	A2
1224	2004-004868-69	ZLB Behring LLC; Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor von Willebrand Factor Complex (Humate-P®) Using Individualized Dosing in Pediatric and Adult Surgical Subjects with von Willebrand's Disease; (2004-004868-69, AP7000_1-4002).	A1
1225	2004-005051-34	Lfb Biotechnologies; Efficacy and safety study of vWF SD-35-DH (WILFACTIN) in children under 6 years of age; (2004-005051-34, 42-73-305 / WIL1-0305).	A1
1226	2005-000347-29	Baxter AG; ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A; (2005-000347-29, 060201).	A1
1227	2005-000720-16	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.; A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII; (2005-000720-16, 3082B2-310-WW).	A1
1228	2005-000891-42	Novo Nordisk A/S; A randomised, open-label, multicentre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recomb; (2005-000891-42, NN1731-1668).	A2
1229	2005-001426-84	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety and Immunogenicity of Wilate in Children < 6 Years of Age with Inherited Von Willebrand Disease; (2005-001426-84, WIL-14).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1230	2005-001579-37	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. Clinical Research and Development; An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery; (2005-001579-37, 3082B2-311-WW).	A2
1231	2005-001746-17	Lfb Biotechnologies; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF vWF SD-35-DH (WILFACTIN) IN PATIENTS UNDER LONG TERM PROPHYLAXIS; (2005-001746-17, 42-73-406/ WIL1-0406).	A1
1232	2005-002757-45	Bayer HealthCare LLC/Biological Products; A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment; (2005-002757-45, 11859).	A1
1233	2005-004435-22	Octapharma Ag; Incidence of Inhibitors in Previously Untreated Patients with Severe Heamophilia a Treated with Octanate; (2005-004435-22, AVI-40-3).	A1
1234	2005-005103-41	Anne Mette Hvas; Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid; (2005-005103-41, 8200).	A3
1235	2005-005246-40	Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs; A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe; (2005-005246-40, 3090A1-400-WW).	A1
1236	2005-005650-41	Sesp; A Comparative, Randomized, Open-label, Multicenter Study, of Directly Observed Treatment of Chronic Hepatitis C (DOT) and auto administrated treatment with Copegus® (Ro 20-9963) and Pegasys® (Ro 25; (2005-005650-41, ML19953).	A1
1237	2005-005697-71	Baxalta Innovations GmbH; Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infu; (2005-005697-71, 060402).	A2
1238	2005-005711-17	St. Jude Children's Research Hospital; AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B; (2005-005711-17, AGT4HB).	A1
1239	2005-006186-14	Kedrion; Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previous; (2005-006186-14, KB037).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1240	2006-000663-28	Bio Products Laboratory; An open multi-centre study in patients with von Willebrand Disease to investigate the pharmacokinetics, efficacy and safety of Optivate, a high purity, dual inactivated Factor VIII and Von Willebra; (2006-000663-28, 8VWF01).	A1
1241	2006-000664-85	Bio Products Laboratory; An Open Multi-centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of OPTIVATE®, a High Purity, Dual Inactivated Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrate, in Patients with von Willebrand Di; (2006-000664-85, 8VWF03).	A1
1242	2006-001383-23	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Efficacy, safety and pharmaco-economic assessment of secondary long term prophylaxis with highly purified, standardized, doubly virus inactivated FVIII/VWF concentrates in patients with severe, inh; (2006-001383-23, PROWILL).	A1
1243	2006-002635-24	Grifols Biological Inc; A Study of Immunologic Safety for AlphanateŇ in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2006-002635-24, GBI04-01).	A3
1244	2006-003148-51	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII; (2006-003148-51, F13CD-1725).	A1
1245	2006-004458-26	Bayer Healthcare LLC; Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY; (2006-004458-26, 12332).	A1
1246	2006-004879-35	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital h; (2006-004879-35, NN1731-1804).	A2
1247	2006-005575-17	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc.; An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the , Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (ReFacto AF) in Child; (2006-005575-17, 3082B2-313-WW).	A1
1248	2007-000728-41	Maastro clinic; A phase I/II trial testing nelfinavir, an inhibitor of Akt signaling, in combination with preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer; (2007-000728-41, 06/02-29 jan'07).	A1
1249	2007-003289-16	Tibotec Pharmaceuticals; A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350,	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		with; (2007-003289-16, TMC435350-TiDP16-C201).	
1250	2007-003718-32	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week proph; (2007-003718-32, BAY79-4980/12781).	A1
1251	2007-004017-33	Wyeth Pharmaceuticals France; Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX; (2007-004017-33, 3090X1-4405).	A1
1252	2007-004116-32	Lfb Biotechnologies; Efficacy and Safety Study of Wilfactin Administered by Continuous Infusion in Patients with Severe Von Willebrand Disease Undergoing Major Surgical Procedures; (2007-004116-32, Protocol WIL1-0609).	A1
1253	2007-004371-19	Archemix Corp.; A Phase 2 Pilot Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ARC1779 Injection in Patients with von Willebrand Factor-Related Platelet Function Disorders; (2007-004371-19, ARC1779-004).	A1
1254	2007-004834-18	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY; (2007-004834-18, 060601).	A3
1255	2007-005100-41	Aptevo Europe Limited; Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects with Haemophilia B; (2007-005100-41, IB1001-01).	A1
1256	2007-005344-25	Foundation for Liver Research; High-dose versus standard-dose weight-based ribavirin in combination with peginterferon alfa-2a for patients infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4; (2007-005344-25, HCV 07-01).	A1
1257	2008-000985-21	Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc; Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compa; (2008-000985-21, Bay14-2222/12800).	A1
1258	2008-001104-23	CSL Behring GmbH; A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A; (2008-001104-23, CSLCT-BIO-07-47).	A1
1259	2008-001563-11	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Tr; (2008-001563-11, GENA-01).	
1260	2008-001910-25	Octapharma AG; Pharmacokinetics of WILATE® and Haemate® P in von Willebrand type 3 patients - a prospective, randomised, controlled, open-labelled, 2-arm cross-over study; (2008-001910-25, WIL-21).	A1
1261	2008-002037-67	Grifols Biologicals Inc.; EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404; (2008-002037-67, IG404/1).	A1
1262	2008-002157-21	Novo Nordisk; A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate in Subjects with Haemophilia A; (2008-002157-21, NN7008-3522).	A3
1263	2008-002456-24	Wyeth Research; A Post Authorization Safety Surveillance Study of Xyntha in Usual Care Settings; (2008-002456-24, 3082B2-4418).	A1
1264	2008-003960-20	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects with Haemophilia A Sub-Trial: Safety and Efficacy; (2008-003960-20, NN7008-3543).	A1
1265	2008-004922-18	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Biostate® in Subjects with Von Willebrand Disease; (2008-004922-18, CSLCT-BIO-08-54).	A1
1266	2008-005709-20	Tibotec Pharmaceuticals; An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily; (2008-005709-20, TMC435350-TiDP16-C202).	A1
1267	2008-005945-46	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A; (2008-005945-46, NN7008-3568).	A2
1268	2008-006424-54	Novo Nordisk A/S; An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa; (2008-006424-54, NN7128-1907).	A2
1269	2008-006465-85	Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi; Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated; (2008-006465-85, BENEFIX).	A1
1270	2008-007016-15	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Randomised Study of First Choice Immunotol-	A3

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		erance Induction in Patients with Severe Type a Haemophilia with Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison of Induction of Immune Tolerance with Fviii; (2008-007016-15, RES.I.ST. NAÏVE).	
1271	2008-007019-33	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Immune Tolerance Induction Study in Patients with Severe Type a Haemophilia with Inhibitor after Failure of a Previous Induction of Immune Tolerance with Fviii Concentrates without Von Willebrand F; (2008-007019-33, RES.I.ST. EXPERIENCED).	A2
1272	2008-007347-13	Baxter Innovations GmbH; Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated pa; (2008-007347-13, 060801).	A2
1273	2008-007883-41	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency; (2008-007883-41, F13CD-3720(Mentor™2)).	A1
1274	2008-007997-39	Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings; (2008-007997-39, B1831004(3082B2-4432-WW)).	A2
1275	2008-008378-29	CHU de Saint-Etienne; A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction; (2008-008378-29, 0808128).	A2
1276	2008-008435-29	Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; A Non-Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Pediatric Subjects Less Than Twelve Years of Age With Severe Hemophilia; (2008-008435-29, 3082B2-4433-WW).	A1
1277	2008-008436-93	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings; (2008-008436-93, B1831006(3082B2-4434-WW)).	A1
1278	2009-010147-14	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-dem; (2009-010147-14, Bay 14-2222/12948).	A3
1279	2009-010172-21	Elena Santagostino; An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inh; (2009-010172-21, ENJOIH01).	
1280	2009-011055-43	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A; (2009-011055-43, GENA-08).	A1
1281	2009-011186-88	Fondazione Centro Emofilia E Trombosi Angelo Bianchi Bonomi; Desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) o en pacientes mínimamente tratados con componentes sanguíneos (MBCTP) al ser expuestos a concentrados de derivados plasmáticos; (2009-011186-88, ABB-09-001).	A1
1282	2009-012149-43	Bayer HealthCare AG; Ensayo aleatorizado, cruzado, abierto, en dos partes, para evaluar la farmacocinética, la eficacia y el perfil de seguridad de FVIII recombinante libre de proteínas plasmáticas formulado con sacaro; (2009-012149-43, BAY81-8973/12954).	A1
1283	2009-012150-20	Bayer HealthCare AG; A phase II/III, randomized, crossover, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma; (2009-012150-20, BAY81-8973/14319).	A1
1284	2009-013227-28	Lfb Biotechnologies; A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe; (2009-013227-28, F8VR-0624).	A2
1285	2009-014295-21	Biogen Idec Hemophilia Inc.; B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treat; (2009-014295-21, 998HB102).	A1
1286	2009-015112-18	CSL Behring GmbH; A Phase III, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with Haemophilia A; (2009-015112-18, CSLCT-BIO-08-53).	A1
1287	2009-016029-32	Struttura Semplice Gestione-Org.-Funz. Hub Emofilia; Mechanism of Action and Efficacy of an Alternative Immunotolerance Regimen Based on Modulation of Immune Responses: A New Chance for Haemophilia Patients with Refractory Inhibitors ?; (2009-016029-32, ITI-CE-PR).	A2
1288	2009-016383-36	Novo Nordisk; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients with Haemophilia A; (2009-016383-36, NN7008-3545).	A1
1289	2009-016719-39	Baxter Innovations GmbH; IMMUNINE – Purified Fac-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		tor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors i; (2009-016719-39, 050901).	
1290	2009-016720-31	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX; (2009-016720-31, 250901).	A1
1291	2009-017060-17	Academic Medical Center; STIMULATE study: Statins influence on Minrin upregulation of von Willebrand factor and factor VIII; (2009-017060-17, STIMULATE1.0).	A2
1292	2009-017301-11	CSL Behring GmbH; An Open-Label, Multi-Centre Extension Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Paediatric, Adolescent, and Adult Subjects with Von Willebrand Disease who Completed Clinical Studies C; (2009-017301-11, CSLCT-BIO-09-64).	A1
1293	2009-017753-34	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicentre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with von Willebrand Disease; (2009-017753-34, CSLCT-BIO-08-52).	A1
1294	2010-018477-38	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2010-018477-38, CSL654_2001).	A1
1295	2010-018644-14	Octapharma AG; Prospective Clinical Study in Children with Severe Haemophilia a to Investigate Clinical Efficacy, Immunogenicity, Pharmacokinetics, and Safety of Human-Cl Rhfviii; (2010-018644-14, GENA-03).	A1
1296	2010-020113-85	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune To; (2010-020113-85, CSLCT-BIO-l0-67).	A2
1297	2010-020224-22	PTC Therapeutics Inc; A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B; (2010-020224-22, PTC124-GD-011-HEM).	A2
1298	2010-020558-33	Biogen Idec Hemophilia Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in; (2010-020558-33, 997HA301).	A1
1299	2010-021162-30	Octapharma AG; Prospective, Open-Label, Multi-Center, Phase III Clinical Study To Investigate The Effi-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		cacy And Safety Of Human Factor VWF/VIII Concentrate (Wilate®) In Subjects With Inherited Von Willebrand Disea; (2010-021162-30, Wil-24).	
1300	2010-021781-29	Bayer HealthCare AG; A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy; (2010-021781-29, BAY81-8973/13400).	A1
1301	2010-022726-33	Baxter Innovations GmbH; BAX326 (recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level 1- 2%) Hemo; (2010-022726-33, 251001).	A1
1302	2010-023069-24	Novo Nordisk A/S; A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Ha; (2010-023069-24 - NN7999-3747).	A1
1303	2010-023070-40	Novo Nordisk A/S; An Open-label, Multi-centre, Uncontrolled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B; (2010-023070-40, NN7999-3773).	A1
1304	2010-023072-17	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B; (2010-023072-17, NN7999-3775).	A1
1305	2010-023242-69	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01; (2010-023242-69, GENA-11).	A1
1306	2010-023666-46	Lfb Biotechnologies; EFFICACY AND SAFETY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES; (2010-023666-46, F8VR-1006).	A2
1307	2010-023803-92	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors; (2010-023803-92, NN1731-3562).	A2
1308	2010-023921-39	Novo Nordisk A/S; Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A; (2010-023921-39, NN7008-3893).	A2
1309	2010-024108-84	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3 CLINICAL STUDY TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND EFFICACY OF rVWF:rFVIII and rVWF IN THE TREATMENT OF BLEEDING EPISODES IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH VON	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		WILLEBRAND DISEASE; (2010-024108-84, 071001).	
1310	2010-024190-39	Aptevo Europe Limited; Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects with Hemophilia B; (2010-024190-39, IB1001-02).	A1
1311	2011-000181-34	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies; (2011-000181-34, OBI-1-301).	A1
1312	2011-000323-33	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequenti; (2011-000323-33, BAY86-6150,IMPACT15534).	A2
1313	2011-000410-18	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS; (2011-000410-18, 061002).	A1
1314	2011-000413-39	Baxter Innovations GmbH; BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level; (2011-000413-39, 251002).	A1
1315	2011-000520-15	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York NY 10017; A Multicenter, Open Label Study to Compare on Demand Treatment to a Prophylaxis Regimen of Nonacog Alfa (Benefix) in Subjects with Moderately Severe to Severe Hemophilia B (Fix:C ≤2%); (2011-000520-15, B1821010).	A1
1316	2011-000826-31	Novo Nordisk; Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156- 0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B; (2011-000826-31, NN7999-3774).	A1
1317	2011-001033-16	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A; (2011-001033-16, NN7008-3809).	A1
1318	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemoph; (2011-001142-15, NN7088-3859).	A1
1319	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A; (2011-001144-30, NN7088-3860).	
1320	2011-001785-17	Octapharma AG; Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII; (2011-001785-17, GENA-13).	A1
1321	2011-001899-18	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors; (2011-001899-18, OBI-1-302).	A2
1322	2011-002393-23	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog; (2011-002393-23, CSL627_1001).	A1
1323	2011-002415-28	CSL Behring GmbH; A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2011-002415-28, CSL654_3001).	A1
1324	2011-002437-19	Baxter Innovations GmbH; Bax326 (Recombinant Factor Ix): A Phase 2/3 Prospective, Uncontrolled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity in Previously Treated Pediatric Patients W; (2011-002437-19, 251101).	A1
1325	2011-003072-37	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episode; (2011-003072-37, 8HA01EXT).	A1
1326	2011-003073-28	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episod; (2011-003073-28, 8HA02PED).	A1
1327	2011-003075-11	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes i; (2011-003075-11, 9HB01EXT).	A1
1328	2011-003076-36	Biogen Idec Research Ltd; Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in; (2011-003076-36, 9HB02PED).	A2
1329	2011-005210-11	Bayer AG; A Phase II/III, multicenter, partially random-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A; (2011-005210-11, BAY94-9027/13024).	
1330	2011-006032-23	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children; (2011-006032-23, CSL654_3002).	A1
1331	2011-006294-26	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3, Prospective, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Activated FVII BI (rFVIIa BI) in the Treatment of Acute Bleeding Episodes per an On-demand Regime; (2011-006294-26, 021101).	A2
1332	2012-001039-30	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain; (2012-001039-30, BetHäm2012).	A2
1333	2012-001309-26	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors; (2012-001309-26, CSL689_2001).	A2
1334	2012-001336-65	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A; (2012-001336-65, CSL627_3002).	A1
1335	2012-001445-40	Green Cross Corporation; Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2012-001445-40, GreenGeneF_P3).	A2
1336	2012-001669-34	Med. Univ. Wien Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie; Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavor of Factor VIII; (2012-001669-34).	A3
1337	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A; (2012-001711-23, NN7088-3885).	A1
1338	2012-002554-23	Octapharma Ag; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A; (2012-002554-23, GENA-05).	A1
1339	2012-003280-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n; (2012-003280-22, AI452-032).	
1340	2012-003387-43	Gilead Sciences Inc.; A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects; (2012-003387-43, GS-US-337-0102).	A1
1341	2012-003450-92	Instituto Grifols S.A.; Evaluation of the Pharmacokinetic Profile, Clinical Efficacy and Safety of the Von Willebrand Factor Contained in Fanhdi® (Double-Inactivated Human Anti-Hemophilic Factor) in Pediatric Patients Wit; (2012-003450-92, IG1005).	A1
1342	2012-003463-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who; (2012-003463-22, AI452-030).	A1
1343	2012-003599-38	Baxter Innovations GmbH; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previo; (2012-003599-38, 261201).	A1
1344	2012-004434-42	Bayer AG; A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated chi; (2012-004434-42, BAY94-9027/15912).	A1
1345	2012-004606-10	Bio Products Laboratory Limited (Bpl); Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A; (2012-004606-10, 8VWF07).	A1
1346	2012-004867-38	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and; (2012-004867-38, NN7999-3895).	A1
1347	2012-005489-37	CSL Behring GmbH; A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B; (2012-005489-37, CSL654_3003).	A1
1348	2013-000909-24	Erasmus MC; "OPTI-CLOT": Peri-Operative PharmacokineTIc-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia; (2013-000909-24, 201302-OPTICLOT).	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1349	2013-001081-42	Hannover Medical School; Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study; (2013-001081-42, Hep-Net-aHCV-IV).	A1
1350	2013-001359-11	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures; (2013-001359-11, 261204).	A2
1351	2013-001556-35	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe hae; (2013-001556-35, GENA-21).	A1
1352	2013-002236-24	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (2013-002236-24, 261302).	A1
1353	2013-002686-19	Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano; Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS; (2013-002686-19, HIPS-2013).	A1
1354	2013-002897-30	Gilead Sciences Inc.; A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency; (2013-002897-30, GS-US-334-0154).	A1
1355	2013-003013-18	Biogen Idec Research Ltd; A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With S; (2013-003013-18, 997HA307).	A1
1356	2013-003240-23	St. James' Hospital; PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial); (2013-003240-23, 967908487).	A6
1357	2013-003262-13	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A; (2013-003262-13, CSL627_3001).	A1
1358	2013-003305-25	CSL Behring GmbH; An Open-label, Multi-centre Post-marketing Study to Assess the Efficacy and Safety of Voncento® in Subjects with Von Willebrand Disease; (2013-003305-25, CSLCT-BIO-12-83).	A1
1359	2013-003629-27	Bioverativ Therapeutic Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously U; (2013-003629-27, 998HB303).	
1360	2013-003742-16	Cangene Europe Limited; Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B; (2013-003742-16, IB1001-04).	A1
1361	2013-003997-28	Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII; (2013-003997-28, GENA-15).	A1
1362	2013-004025-88	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety a; (2013-004025-88, NN7088-3908).	A1
1363	2013-004383-62	Green Cross Corporation; An open label Safety and Efficacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A; (2013-004383-62, GreenGene™F_E_P3).	A2
1364	2013-004779-11	rEVO Biologics Inc.; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients with Inhibitors to Factor VIII or IX; (2013-004779-11, RB-FVIIa-006-13).	A2
1365	2013-005512-10	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previous; (2013-005512-10, 997HA306).	A1
1366	2013-005579-42	uniQure biopharma B.V.; A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX); (2013-005579-42, CT-AMT-060-01).	A1
1367	2014-000742-30	Baxter Innovations GmbH; A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated p; (2014-000742-30, 261202).	A1
1368	2014-001245-24	Gilead Sciences Inc.; An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p; (2014-001245-24, GS-US-337-1118).	A1
1369	2014-001362-10	Bayer HealthCare AG; Routine prophylaxis treatment versus On-demand treatment for Children with severe	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia A: comparison of all bleeding events in Chinese Hemophilia patients; (2014-001362-10, BAY14-2222/16287).	
1370	2014-002121-35	Gilead Sciences Inc.; A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni; (2014-002121-35, GS-US-337-1406).	A1
1371	2014-002356-27	Merck Sharp & Dohme Corp. a subsidiary of Merck & Co.; A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo; (2014-002356-27, 5172-065).	A2
1372	2014-002986-30	Octapharma Ag; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of personalized prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A; (2014-002986-30, GENA-21b).	A1
1373	2014-003575-38	Baxalta Innovations GmbH; A PHASE 3 PROSPECTIVE, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF rVWF WITH OR WITHOUT ADVATE IN ELECTIVE SURGICAL PROCEDURES IN SUBJECTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE; (2014-003575-38, 071101).	A1
1374	2014-003880-38	BioMarin Pharmaceutical Inc.; A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector–Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A; (2014-003880-38, 270-201).	A2
1375	2014-004106-15	Wyeth Pharmaceutical Co. Ltd; An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with Xyntha (B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) in Chinese Subjects with Hemophilia A; (2014-004106-15, 3082B2-3316).	A2
1376	2014-004155-32	Wyeth Research; An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B; (2014-004155-32, 3090A1-301).	A1
1377	2014-004156-65	Wyeth Pharmaceutical Co Ltd.; An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B; (2014-004156-65, 3090A1-3305).	A1
1378	2014-004735-39	Nki-Avl; Phase II Study of cisplatin and everolimus in patients with metastatic or unresectable neuroendocrine	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		carcinomas (NEC) of extrapulmonary origin; (2014-004735-39, M14NEC).	
1379	2014-005253-39	Bayer HealthCare AG; A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated He; (2014-005253-39, BAY14-2222/12684).	A1
1380	2014-005401-20	CSL Limited; An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Patients With von Willebrand's Disease (VWD); (2014-005401-20, CSLCT-BIO-03-97).	A1
1381	2014-005435-14	Erasmus University Medical Center; DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A; (2014-005435-14, 104616).	A1
1382	2014-005477-37	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi; (2014-005477-37, 261303).	A1
1383	2015-000690-13	Gilead Sciences Inc.; A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection; (2015-000690-13, GS-US-337-1463).	A1
1384	2015-000958-38	LFB USA Inc.; A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation	A2
1385	2015-001395-21	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC; (2015-001395-21, ALN-AT3SC-002).	A2
1386	2015-001486-67	Dimension Therapeutics Inc.; A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B; (2015-001486-67, 101HEMB01).	A1
1387	2015-001919-13	Novo Nordisk A/S; Pharmacogenetic testing of saliva samples from patients with ≥5 exposure days to rFVIIa analogue in the adept™2 trial. Bio-specimen research study; (2015-001919-13, NN1731-4214).	A2
1388	2015-002136-40	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 ye; (2015-002136-40, 261203).	A1
1389	2015-002661-36	Belfast Health and Social Care Trust; Single centre randomised controlled trial to assess the effect of the addition of twenty-four hours of oral tranexamic acid post-	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		operatively to a single intra-operative intravenous dose of tranexam; (2015-002661-36, 15039DB-SW).	
1390	2015-003027-61	Pfizer Inc.; An open-label, single dose pharmacokinetic study of BeneFIX (nonacog alfa, recombinant factor IX) in male Chinese subjects with haemophilia B; (2015-003027-61, B1821048).	A1
1391	2015-003685-88	Pfizer Inc.; An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (moroctocog Alfa (af-cc), Recombinant Factor VIII) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A; (2015-003685-88, B1831082).	A2
1392	2015-005040-33	Pfizer Inc.; An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Xyntha (moroctocog-alfa (af-cc), Recombinant FVIII) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care; (2015-005040-33, B1831083).	A1
1393	2015-005327-63	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pe; (2015-005327-63, NN7088-4033).	A2
1394	2015-005521-39	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VI; (2015-005521-39, 241502).	A2
1395	2015-005524-26	Grifols Biologicals Inc.; A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIIIIVWF Alphanate® in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemoph; (2015-005524-26, GBI1406).	A2
1396	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Randomized, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia a Patients; (2016-000072-17, BH30071).	A1
1397	2016-000073-21	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter, Open-Label, Phase Iii Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Once Weekly Subcutaneous Administration of Emicizumab in Hemophilia a Pedia; (2016-000073-21, BH29992).	A6
1398	2016-000510-30	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors; (2016-000510-30, NN7415-4310).	A2
1399	2016-000614-29	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors; (2016-000614-29, NN7415-4255).	
1400	2016-000765-22	Pfizer Inc.; An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settin; (2016-000765-22, B1821052).	A1
1401	2016-000925-38	University College London (UCL); GO-8: Gene therapy for haemophilia A using a novel serotype 8 capsid pseudotyped adeno-associated viral vector encoding Factor VIII-V3; (2016-000925-38, UCL13/0076).	A2
1402	2016-001094-33	Roche Farma S.A. que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd.; A Multicenter, Open-Label, Phase Iii Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks (Q4w) in Patients with Hemophilia A; (2016-001094-33, BO39182).	A1
1403	2016-001464-11	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX; (2016-001464-11, ALN-AT3SC-004).	A1
1404	2016-001477-33	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label Clinical Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of rVWF with or without ADVATE in the Treatment and Control of Bleed; (2016-001477-33, 071102).	A1
1405	2016-001478-14	Baxalta Innovations GmbH; A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN-LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE; (2016-001478-14, 071301).	A1
1406	2016-001875-57	Erasmus University Medical Center Rotterdam; Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions; (2016-001875-57, 106524).	A1
1407	2016-001885-27	Pfizer Inc. 235 East 42nd Street New York NY 10017; A Multicenter, Open-Label, Multiple Ascending Dose Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Efficacy of Subcutaneous or Intravenous Pf-06741086 in Subject; (2016-001885-27, B7841002).	A2
1408	2016-002396-99	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A; (2016-002396-99, NN7170-4213).	A2
1409	2016-003681-34	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A; (2016-003681-34, WIL-27).	
1410	2016-003821-40	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial; (2016-003821-40, NN7170-4345).	A2
1411	2016-004087-19	Alnylam Pharmaceuticals Inc.; ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing a; (2016-004087-19, ALN-AT3SC-009).	A2
1412	2016-004366-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A Single-Arm, Multicenter Phase Iiib Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia a Patients with Inhibitors; (2016-004366-25, MO39129).	A2
1413	2017-000065-73	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ); A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIIIFc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Faile; (2017-000065-73, Sobi.Elocta-003).	A2
1414	2017-000373-36	Bioverativ Therapeutics Inc.; A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Efficacy of rFVIIIFc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects with Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment; (2017-000373-36, 997HA402).	A2
1415	2017-000403-24	Hannover Medical School; HepNet pilot trial: Multicenter trial for the treatment of chronic hepatitis E with sofosbuvir (SofE); (2017-000403-24, HepNet-SofE).	A1
PharmNet.Bund			
1416	2004-000219-24	Wyeth Pharmaceuticals; A multicenter study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital hemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy (2004-000219-24).	A3
1417	2004-003727-12	Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs; A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) (2004-003727-12).	A2
1418	2005-000720-16	Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc.; A Randomized Two-way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) With a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A (2005-000720-16).	
1419	2006-005575-17	Wyeth Pharmaceuticals Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (Moroctocog alfa [AF-CC]) in Children With Hemophilia A (2006-005575-17).	A1
1420	2007-003718-32	Bayer HealthCare AG; Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A (2007-003718-32).	A1
1421	2007-004834-18	Baxter Innovations GmbH; PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY (2007-004834-18).	A3
1422	2008-001563-11	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. ; (2008-001563-11).	A1
1423	2008-003960-20	Novo Nordisk A/S; A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects withHaemophilia ASub-Trial:Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding during Surgical Procedures in Subjects with Haemophilia A (2008-003960-20).	A1
1424	2008-005945-46	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A (2008-005945-46).	A2
1425	2008-007997-39	Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings (2008-007997-39).	A2
1426	2008-008436-93	Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company; An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings (2008-008436-93).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1427	2009-010147-14	Bayer Healthcare AG; A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy (2009-010147-14).	A3
1428	2009-010172-21	Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico; An Investigator-initiated study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors (2009-010172-21).	A2
1429	2009-011055-43	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A (2009-011055-43).	A1
1430	2009-011186-88	FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI; Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomised, Open Label, Clinical Trial (2009-011186-88).	A1
1431	2009-012149-43	Bayer HealthCare AG; A two part randomized, cross-over, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety profile of plasma-protein free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated subjects with severe hemophilia A under prophylaxis therapy. ; (2009-012149-43).	A1
1432	2010-018644-14	Octapharma AG; PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII (2010-018644-14).	A1
1433	2010-020113-85	CSL Behring GmbH; A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia A (<=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors). ; (2010-020113-85).	A2
1434	2010-020558-33	Biogen Idec Hemophilia, Inc.; A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A (2010-020558-33).	A1
1435	2010-023242-69	Octapharma AG; Clinical Study to Investigate the Long-	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01; (2010-023242-69).	
1436	2011-000181-34	Baxter Innovations GmbH; Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies (2011-000181-34).	A1
1437	2011-000323-33	Bayer HealthCare AG; A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual crossover design compared with one fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150. ; (2011-000323-33).	A2
1438	2011-000410-18	Baxter Innovations GmbH; A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A (2011-000410-18).	A1
1439	2011-001142-15	Novo Nordisk A/S; A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A (2011-001142-15).	A1
1440	2011-001144-30	Novo Nordisk A/S; Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A (2011-001144-30).	A2
1441	2011-002393-23	CSL Behring GmbH; A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN Octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study (2011-002393-23).	A1
1442	2011-003072-37	Biogen Idec Research Ltd; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A (2011-003072-37).	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1443	2011-005210-11	Bayer HealthCare AG; A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A (2011-005210-11).	A1
1444	2012-001039-30	Hospital of Goethe-Universitiy; BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain - BetHäm2012: Monozentrische, einfach verblindete, randomisierte, 2- armige, placebokontrollierte Cross-over Studie zur Untersuchung der Gerinnung bei Patienten mit Hämophilie A unter Einnahme von Betain (2012-001039-30).	A2
1445	2012-001309-26	CSL Behring GmbH; A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors. ; (2012-001309-26).	A2
1446	2012-001336-65	CSL Behring GmbH; A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A (2012-001336-65).	A1
1447	2012-001711-23	Novo Nordisk A/S; A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A (2012-001711-23).	A1
1448	2012-002554-23	OCTAPHARMA AG; Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A; (2012-002554-23).	A1
1449	2012-003280-22	Bristol-Myers Squibb International Corporation; Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment naïve genotypes 1, 2, 3 or 4 in subjects co-infected with HIV.Revised Protocol 01 - Incorporates Administrative Letter 01, Amendment 02+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific(version 1.0, dated 15-Apr-2013) (2012-003280-22).	A1
1450	2012-003599-38	Baxter Innovations GmbH; A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A (2012-003599-38).	A1
1451	2012-004606-10	BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED (BPL);	A1

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A. ; (2012-004606-10).	
1452	2013-001359-11	Baxter Innovations GmbH; A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures (2013-001359-11).	A2
1453	2013-001556-35	Octapharma AG; Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A (2013-001556-35).	A1
1454	2013-002236-24	Baxalta Innovations GmbH; A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylatedRecombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding inPreviously Treated Patients with Severe Hemophilia A (2013-002236-24).	A1
1455	2013-003262-13	CSL Behring GmbH; A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A (2013-003262-13).	A1
1456	2013-003997-28	Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H.; Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) - to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII (2013-003997-28).	A1
1457	2013-004025-88	Novo Nordisk A/S; Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia AAn open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A (2013-004025-88).	A1
1458	2013-005512-10	Bioverativ Therapeutics Inc.; An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A; (2013-005512-10).	A1
1459	2014-002356-27	Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., United States; A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blood Disorders with and without HIV Co-Infection (2014-002356-27).	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1460	2014-005477-37	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe Hemophilia A (2014-005477-37).	A1
1461	2015-002136-40	Baxalta Innovations GmbH; Phase 3, prospective, multicenter, open label study to investigate safety, immunogenicity, and hemostatic efficacy of PEGylated Factor VIII (BAX 855) in previously untreated patients (PUPs) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) (2015-002136-40).	A1
1462	2015-005327-63	Novo Nordisk A/S; A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A (2015-005327-63).	A2
1463	2016-000072-17	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL,PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THEEFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICSOF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NOPROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTSWITHOUT INHIBITORS; (2016-000072-17).	A1
1464	2016-000073-21	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS (2016-000073-21).	A6
1465	2016-002396-99	Novo Nordisk A/S; Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A (2016-002396-99).	A2
1466	2016-003821-40	Novo Nordisk A/S; Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial; (2016-003821-40).	A2
1467	2016-004366-25	F. Hoffmann-La Roche Ltd; A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS (2016-004366-25).	A6
1468	2017-000065-73	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ); A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIIIFc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Failed Previous Immune	A2

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Tolerance Induction Therapies; (2017-000065-73).	

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.4 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-220 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 4-220 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-220 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 1 (BH29884)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Untersuchung der Wirksamkeit einer prophylaktischen Behandlung mit Emicizumab im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) bei Patienten mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, basierend auf dem folgenden Endpunkt: • Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden; operationalisiert als annualisierte Blutungsrate (ABR) **Sekundäre Ziele:** Der Vergleich einer prophylaktischen Behandlung mit Emicizumab zu einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten bei Patienten mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, basierend auf folgenden Endpunkten: • Veränderung weiterer Blutungsarten (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR, • Veränderung des Gesundheitszustands, operationalisiert durch die VAS des EQ-5D-5L nach 24 Wochen, • Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, operationalisiert durch die Fragebögen zur Lebensqualität Haem-A-QoL (Patienten ≥ 18 Jahre) und Haemo-QoL-Short Form (Patienten zwischen 12 und 17 Jahren) nach 24 Wochen **Explorative Ziele:** • Unterschiede in der Anzahl von Abwesenheitstagen von Schule/Beruf • Unterschiede in der Anzahl von Hospitalisierungstagen **Verträglichkeitsziele:** Verträglichkeit, operationalisiert durch die Erhebung von • Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen; • Inzidenz und Schweregrad von thromboembolischen Ereignissen; • Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten; • Inzidenz von Laborauffälligkeiten; • Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle; • Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten; • Inzidenz von schwerer Hypersensitivität, Anaphylaxie sowie anaphylaktoider Ereignisse; • Inzidenz und Schweregrad thrombotischer Mikroangiopathie (hinzugefügt im Rahmen der Protokolländerung Nr. 2) • Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab; **Pharmakokinetische Ziele:** • Veränderung pharmakokinetischer Parameter (Emicizumab Talspiegel, C_{trough}) im Laufe der Studie; **Biomarker-Ziele:** • Untersuchung potentieller pharmakodynamischer Emicizumab-Biomarker im Laufe der Studie;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Vergleich einer prophylaktischen Behandlung mit Emicizumab zu einer prophylaktischen Behandlung mit Bypassing-Präparaten bei Patienten mit angeborener Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern, mittels eines intraindividuellen Vergleichs, basierend auf folgenden Endpunkten: • Anzahl der Blutungsepisoden, mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate (ABR); • Anzahl aller Blutungsepisoden, operationalisiert als ABR; **Statistische Hypothese** Ein formaler Hypothesentest wurde nur für den randomisierten Vergleich zwischen Arm A_{Emi} und Arm $B_{Kontrolle}$ durchgeführt, sowie für den intraindividuellen Vergleich in Arm A und Arm C. Der Vergleich der Blutungsrate zwischen den randomisierten Behandlungsarmen wurde mittels eines negativen binomialen Regressionsmodells durchgeführt. Dabei wurde die Anzahl der Blutungen eines Patienten in Abhängigkeit von seiner Behandlung modelliert. Um unterschiedliche Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, wurde der Zeitraum, den jeder einzelne Patient in der Studie verbrachte, als Offset-Variable mit in das Modell aufgenommen. Für den Vergleich der Blutungsrate wurde für die intraindividuellen Vergleiche zusätzlich ein ‚REPEATED' Statement in das Modell aufgenommen, um Messwiederholungen zu berücksichtigen. Die Korrelation zwischen den Beobachtungen wurde über eine unstrukturierte Kovarianzmatrix modelliert. Die analytischen Modelle schätzten das Ratenverhältnis, λ_t/λ_c, welches das Blutungsrisiko unter einer Emicizumab-Prophylaxe (λ_t) im Vergleich mit keiner Prophylaxe (RCT) bzw. einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (intraindividuelle Vergleiche) (λ_c) quantifizierte. Ein Ratenverhältnis < 1 entspricht dabei einem Vorteil unter Emicizumab-Prophylaxe. Entsprechend wurden folgende statistische Hypothesen angenommen: • H_0 (Nullhypothese): Ratenverhältnis = 1 versus • H_1 (Alternativhypothese): Ratenverhältnis $\neq 1$ Statistische Signifikanz wurde mittels eines zweiseitigen Alpha-Niveaus von 0,05 basierend auf einem Wald-Test kontrolliert. Die Blutungsraten für Emicizumab-Prophylaxe und für keine Prophylaxe bzw. einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten sowie das Ratenverhältnis wurden jeweils zusammen mit 95 %igen KIs dargestellt.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der HAVEN 1-Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische klinische Phase III-Studie. Vor Einschluss in die HAVEN 1-Studie konnten Patienten an einer NIS teilnehmen. Diese NIS (BH29768) wurde initiiert, um die Anzahl und Art der Blutungen sowie aktuelle prophylaktische oder episodische Therapien mit Bypassing-Präparaten bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern zu dokumentieren. Zudem wurden Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand der Patienten sowie zur Verträglichkeit gesammelt. Die Daten, die in der NIS erhoben wurden, wurden für einen a priori im Studienprotokoll festgelegten intraindividuellen Vergleich der Patienten hinsichtlich sekundärer Endpunkte verwendet. Die Daten dienten als historische Kontrollen. In der HAVEN 1-Studie wurden Patienten, in Abhängigkeit ihrer vorherigen Behandlung, auf folgende vier Arme verteilt. Eine Randomisierung der

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Patienten erfolgte nur zwischen den Armen A und B (Zuteilungsverhältnis 2:1): • Arm A_{Emi} (n = 35): Emicizumab-Prophylaxe (3 mg / kg / Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg / kg / Woche subkutan); die Patienten mussten zuvor mindestens 24 Wochen eine Bedarfsbehandlung erhalten haben. • Arm $B_{Kontrolle}$ (n = 18): Kontrollarm. Keine Prophylaxe aber weiterführende Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten; die Patienten mussten zuvor mindestens 24 Wochen eine Bedarfsbehandlung erhalten haben. • Arm C (n = 49): Keine Randomisierung. Emicizumab-Prophylaxe bei Patienten vormals unter Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten (Emicizumab-Dosis entsprechend Arm A); die Patienten mussten zuvor mindestens 24 Wochen eine Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten erhalten haben. • Arm D (n = 11): Keine Randomisierung. Emicizumab-Prophylaxe bei Patienten vormals unter Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (Emicizumab-Dosis entsprechend Arm A); dieser Arm wurde im Rahmen der Protokolländerung Nr. 1 vom 21.04.2016 ergänzt; Um zusätzliche Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit zu erhalten, wurde den Patienten, die zuvor episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden und aufgrund der Randomisierung kein Emicizumab erhalten haben (Arm $B_{Kontrolle}$), eine Emicizumab-Prophylaxe angeboten (gleiche Dosis und Dosierschema wie Patienten in Arm A_{Emi}), sobald die Beobachtungsdauer von 24 Wochen abgeschlossen war. Zudem hatten alle Patienten die Möglichkeit, die Behandlung nach mindestens 24 Wochen unter Emicizumab-Prophylaxe mit einer Erhaltungsdosis von 1,5mg/kg/Woche fortzuführen oder die Dosis auf 3 mg/kg/Woche zu erhöhen, falls die im Studienprotokoll definierten Kriterien bezüglich unzulänglicher Response erfüllt waren und der Prüfarzt seine Einverständnis zu einer Erhöhung der Dosis abgeben hat.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 02.07.2015 (Version 1) wurde insgesamt zweimal verändert. **Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 21.04.2016:** Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Erhöhung der Patientenzahl in Arm C von 10 - 20 auf 30 – 50, um ergänzende Daten zur Verträglichkeit und Wirksamkeit von Patienten einzuholen, die vorher prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden. • Ergänzung eines zusätzlichen Studienarms (Arm D; Emicizumab-Behandlung) für Patienten, die zuvor episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden und in der NIS (BH29768) eingeschlossen waren, jedoch nicht mehr rechtzeitig den Armen A_{Emi} oder $B_{Kontrolle}$ zugeordnet werden konnten. Dieser Arm ermöglichte es, zusätzliche Daten bezüglich der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik sowie Plasmaproben für die Entwicklung und Validierung von In-Vitro-Diagnostik-Assays zu sammeln. • Ergänzung eines zusätzlichen sekundären Wirksamkeitsendpunkts zum Vergleich aller Blutungen (d. h. sowohl Blutungen, die unbehandelt blieben als auch solche, die mit Faktorpräparaten behandelt wurden), da einige Patienten möglicherweise Blutungen berichtet hatten, die sie nicht behandelt hatten. • Entfernen einer geplanten Interimsanalyse, die ursprünglich während der ersten Wirksamkeitsperiode (nachdem der 25. randomisierte Patient 24 Wochen in der Studie beobachtete wurde, d. h. nachdem 50 % der Infor-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mationen worden waren) erfolgen sollte. Der Grund dafür war der schnelle Abschluss der Patientenrekrutierung (ca. sieben Monate), und das so entstandene sehr kurze Zeitintervall zwischen den Interims- und Primäranalysen. • Patienten, die ihre Dosis hochtitrieren durften, wurde es erlaubt, Emicizumab-Volumen von mehr als einer Durchstechflasche (à 150 mg Emicizumab) in einer Injektionsspritze zu kombinieren, um die Anzahl der benötigten subkutanen Injektionen zu reduzieren. **Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 30.11.2016:** Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Um das Risiko thromboembolischer und thrombotischer mikroangiopathischer Ereignisse zu minimieren und diese zu beobachten wurden Leitfäden zur zugelassenen Behandlung von Durchbruchblutungen im Hinblick auf die gleichzeitige Einnahme von Bypassing-Präparaten bei Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe spezifiziert, sowie ergänzende lokale und zentrale Labortauswertungen. • Eine gleichzeitige Einnahme eines aktivierten Prothrombinkomplexkonzentrats (PPSB) zur kurzzeitigen Prophylaxe, zusammen mit Emicizumab wurde zur Risikominimierung thromboembolischer und thrombotischer mikroangiopathischer Ereignisse untersagt. • Mikroangiopathische hämolytische Anämie/thrombotische Mikroangiopathie wurden als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse klassifiziert, sowie als Ausschlusskriterium ergänzt, um Patienten mit hohem Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie von der Studie auszuschließen. • Ergänzung eines neuen Studienziels zur Wirksamkeit, um die klinische Wirkung einer Emicizumab-Prophylaxe auf die Anzahl von Spontanblutungen über einen bestimmten Zeitraum (spontane Blutungsrate) zu evaluieren, da dies eine Blutungskategorie darstellt, die von einer effektiven Behandlung beeinflusst wird. Vor der zweiten Protokolländerung wurden die Prüfärzte via „Dear Investigator“-Briefen über die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse informiert, die bei Patienten unter Emicizumab und gleichzeitiger Behandlung mit aPCC (FEIBA NF) aufgetreten sind. Zudem wurden Maßnahmen zur Risikominimierung bei der Anwendung von Bypassing-Präparaten unter Emicizumab-Prophylaxe dargelegt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Unterzeichnete Einverständniserklärung; • Fähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten (nach Einschätzung des Prüfarztes); • Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, Behandlungspläne, Labortests sowie weitere Studienuntersuchungen einzuhalten, einschließlich des Ausfüllens von Fragebögen zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte sowie zur Erfassung von Blutungen und dem Verbrauch von Arzneimitteln unter Verwendung eines elektronischen Gerätes; • Alter ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; • Körpergewicht ≥ 40 kg zum Zeitpunkt des Screenings; • Diagnose einer angeborenen Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentiertem hohen Hemmkörpertiter (≥ 5 Bethesda-Einheiten); • Dokumentierte episodische oder prophylaktische Behandlung mit Bypas-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		sing-Präparaten über die letzten 24 Monate; • Im Falle eines episodischen Behandlungsregimes mit Bypassing-Präparaten ≥ 6 Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen vor Screening oder, im Falle eines prophylaktischen Behandlungsregimes mit Bypassing-Präparaten, ≥ 2 Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen vor Screening; • Ausreichende hämatopoetische Funktion, definiert als Thrombozytenzahl ≥ 100,000/µL und Hämoglobinlevel von ≥ 8 g/dL (4.97 mmol/L) zum Zeitpunkt des Screenings; • Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin ≤ 1,5-fach über dem institutionellen unteren Normwert (ULN, upper limit of normal) (ausschließlich Morbus Meulengracht) sowie AST und/oder ALT ≤ 3-fach ULN zum Zeitpunkt des Screenings; keine klinischen Anzeichen oder bekannte Labor- oder radiologische Nachweise die auf eine Zirrhose hinweisen; • Ausreichende Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin ≤ 2,5-fach ULN und Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel); • Für prä-menopausale Frauen (mit Amenorrhoe ≥ 48 Wochen, welche nicht durch die Behandlung induziert wurde) oder Frauen, die nicht aufgrund eines chirurgischen Eingriffs unfruchtbar sind (Fehlen von Eierstöcken und/oder Uterus): Vereinbarung, enthaltsam zu bleiben oder hocheffektive Verhütungsmittel (evtl. auch kombiniert) zu verwenden, was zu einer jährlichen Versagerquote von < 1 % während der Behandlungsdauer und mindestens fünf Eliminationshalbwertszeiten (24 Wochen) nach der letzten Gabe der Studienmedikation führt - Enthaltsamkeit wird nur akzeptiert sofern es mit dem bevorzugten und gewohnten Lebensstil des Patienten in Einklang ist. Periodische Enthaltsamkeit (bestimmt z. B. kalendarisch, (post-)ovulationsbasiert, symptothermal) und Coitus Interruptus sind keine akzeptierten Verhütungsmethoden; - Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Versagerquote von < 1 % pro Jahr umfassen eine Ligatur der Eileiter, männliche Sterilisation, hormonelle Implantate, ordnungsgemäße Anwendung kombinierter oraler oder injizierter hormoneller Verhütungsmittel, sowie bestimmte Intrauterinsysteme. Alternativ können zwei Methoden (z. B. zwei Barrieremethoden wie Kondom und Scheidenpessar) kombiniert werden, um eine Versagerquote von < 1 % pro Jahr zu erreichen. Barrieremethoden müssen immer mit der Einnahme chemischer Schutzmittel ergänzt werden; <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere ererbte oder erworbene Blutgerinnungsstörung (keine Hämophilie A); • Laufende (oder im Rahmen der Studienlaufzeit geplante) Immuntoleranz-Induktion (ITI) oder prophylaktische Behandlung mit FVIII (mit Ausnahme der Kombination von FVIII-Präparaten und Bypassing-Präparaten zur Prophylaxe); • Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der 48 Wochen vor dem Screening (nach Ansicht des Prüfarztes); • Vorangegangene (innerhalb der letzten 12 Monate) oder aktuelle Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung (mit Ausnahme einer vorangegangenen katheterassoziierten Thrombose, für die aktuell keine antithrombotische Behandlung stattfindet) oder derzeitige Anzeichen einer

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		thromboembolischen Erkrankung; • Weitere Erkrankungen (z. B. bestimmte Autoimmunerkrankungen), die das Risiko einer Blutung oder einer Thrombose erhöhen können; • Eine klinisch relevante Hypersensitivität in der Vergangenheit, die in Bezug zu einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Bestandteilen der Emicizumab-Injektion steht; • Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von < 200 Zellen/µL innerhalb der letzten 24 Wochen vor dem Screening; • Einnahme systemischer Immunmodulatoren (z. B. Interferon oder Rituximab) zum Zeitpunkt der Rekrutierung oder geplante Einnahme während der Studienlaufzeit, mit Ausnahme einer antiretroviralen Behandlung; • Bestehende Erkrankung, Behandlung oder Auffälligkeiten in klinischen Laboruntersuchungen, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, oder die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors eine sichere Teilnahme des Patienten an der Studie sowie Beendigung der Studie oder Interpretation der Studienergebnisse ausschließen würde; • Geplante Operation (mit Ausnahme kleiner Eingriffe wie Zahnextraktion oder Inzision und Drainage) während der Studienlaufzeit; • Einnahme folgender Medikamente: - Emicizumab in einer vorherigen klinischen Studie. - Ein Prüfarzneimittel zur Behandlung oder Reduktion des Risikos hämophiler Blutungen im Zeitraum von fünf Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. - Ein nicht mit der Hämophilie verbundenes Prüfarzneimittel innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist. - Ein anderes Prüfarzneimittel (zeitgleich) • Mangelnde Bereitschaft, hoch effektive Verhütungsmethoden für die im Prüfprotokoll festgeschriebene Dauer einzunehmen (nur bei weiblichen Studienteilnehmern, sofern nicht anders von lokalen Gesundheitsbehörden vorgeschrieben); • Klinisch signifikante Auffälligkeiten bei Screening-Auswertungen oder Laboruntersuchungen, die nach Einschätzung des Prüfarztes ein zusätzliches Risiko bei der Verabreichung der Studienmedikation darstellen können; • Schwangerschaft oder Stillzeit, oder die Absicht, während der Studienlaufzeit schwanger zu werden; • Nicht-postmenopausale (≥ 48 Wochen nicht Therapie-induzierte Amenorrhoe) oder sterilisierte Frauen müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Einnahme der Studienmedikation vorweisen;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von den Firmen F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. durchgeführt. Insgesamt nahmen 43 Prüfzentren in 14 Ländern teil: Australien (2), Costa Rica (1), Frankreich (4), Deutschland (3), Großbritannien (3), Italien (1), Japan (7), Neuseeland (1), Polen (4), Spanien (3), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (1), USA (11)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventio-	Patienten in Arm A_{Emi}, C und D erhielten eine Emicizumab-Prophylaxe, während Patienten in Arm $B_{Kontrolle}$ eine Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten erhielten (nach 24 Wochen in der Studie hatten die Patienten die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Option, auf Emicizumab-Prophylaxe zu wechseln); Emicizumab wurde mit einer Anfangsdosis von 3mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich. Emicizumab wurde als subkutane Injektion in den Unterleib, Oberarm oder Oberschenkel (je nach Wunsch des Patienten) verabreicht. Nach 24 Wochen unter Emicizumab-Prophylaxe hatten die Patienten die Möglichkeit, die wöchentliche Dosis auf 3 mg/kg Körpergewicht zu erhöhen, falls eines oder mehrere der folgenden Ereignisse auftraten: • Zwei oder mehr Blutungen innerhalb von 24 Wochen unter Emicizumab-Prophylaxe; • Durchbruchsblutungen, die trotz Gabe blutstillender Arzneimittel gemäß üblicher Dosierungs- und Verabreichungsschemata unzureichend kontrollierbar waren;
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) vs. Bedarfsbehandlung (Arm $B_{Kontrolle}$) • Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden; operationalisiert als ABR **Sekundäre Zielkriterien** • Emicizumab-Prophylaxe (Arm A_{Emi}) vs. keine Prophylaxe (Arm $B_{Kontrolle}$): o Veränderung weiterer Blutungsarten (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR, o Veränderung des Gesundheitszustands, operationalisiert durch die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L (Index Utility Scale (IUS)) nach 24 Wochen, o Veränderung in der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, operationalisiert durch den Fragebogen zur Lebensqualität Haem-A-QoL (Patienten ≥ 18 Jahre; Gesamtscore und Subscore der Dimension „körperliche Gesundheit“) nach 24 Wochen; • Intraindividueller Vergleich (Arm C) o Veränderung der Anzahl an behandelten Blutungsepisoden und allen Blutungsepisoden operationalisiert als annualisierte Blutungsrate; **Explorative Wirksamkeitsziele** • Abwesenheit von Schule/Beruf (in Tagen) • Hospitalisierung (in Tagen) **Verträglichkeit** • Emicizumab-Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung: o Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen; o Inzidenz und Schweregrad von thromboembolischen Ereignissen; o Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten; o Inzidenz von Laborauffälligkeiten; o Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle; o Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten; o Inzidenz von schwerer Hypersensitivität, Anaphylaxie sowie anaphylaktoider Ereignisse;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		o Inzidenz und Schweregrad thrombotischer Mikroangiopathie (hinzugefügt im Rahmen der Protokolländerung Nr. 2) o Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab; **Pharmakokinetik** • Emicizumab Talspiegel (C_{trough}) o Woche 1–4: einmal wöchentlich o Woche 5–8: alle zwei Wochen o Woche 9–24: alle vier Wochen o Woche 25–48: alle acht Wochen o Danach alle 12 Wochen bis zum Studienende **Explorative Biomarker-Ziele** • Untersuchung potentieller pharmakodynamischer Emicizumab-Biomarker zu verschiedenen Zeitpunkten während der Studienlaufzeit, einschließlich, jedoch nicht begrenzt auf, aPTT, Bildung von Thrombin, und FVIII-Aktivität; • Untersuchung der Entwicklung und Validierung von In-vitro-Diagnoseverfahren in Bezug auf die Plasmakonzentration und/oder Gerinnungsaktivität von Emicizumab **Datenerhebung:** Daten bezüglich aufgetretener Blutungen (einschließlich Ursache, Art, Lokalisation und Symptome) sowie Hämophilie A-Medikation, einschließlich Emicizumab, wurden mithilfe des BMQ unter Verwendung eines mobilen Handgerätes erfasst. Der BMQ wurde inhaltlich und sprachlich vom Sponsor im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms für Emicizumab entwickelt und validiert. Der BMQ wurde von einer Übersetzungsagentur in die Sprachen der Länder übersetzt, die an der HAVEN 1 (BH29884) teilgenommen haben. Die Validierung der Übersetzung wurde in Anlehnung an die ISPOR Grundsätze der Guten Praxis in Bezug auf die Übersetzung von Messinstrumenten zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte durchgeführt. Das Gerät sowie entsprechende Anweisungen wurden den Patienten von Mitarbeitern des jeweiligen Prüfzentrums zur Verfügung gestellt und die Patienten/Angehörige wurden in die korrekte Bedienung eingewiesen. Patienten waren angehalten, alle Blutungen (einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation, Symptome) und Behandlung ihrer Erkrankung, einschließlich Emicizumab, einzutragen. Sollte ein Patient keine Blutungen haben oder in einer Woche keine Behandlung erhalten, wurde dies ebenfalls elektronisch erfasst. Dem Patienten war es zudem möglich, Daten bezüglich Blutungen und Behandlung bis zu sieben Tage nachträglich einzutragen. Dieses Zeitfenster zur retrospektiven Datenerfassung wurde in Bezug auf den Recall-Bias als akzeptabel betrachtet und eingeführt, um die Vollständigkeit der Datenerhebung zu optimieren. Falls es dem Patienten aus irgendeinem Grund nicht möglich war, die Daten innerhalb dieses Zeitfensters einzutragen, wurde dies vom Prüfarzt vorgenommen (via einem webbasierten Dateneingabesystem). In diesem Fall wurden jedoch Symptome in Bezug auf Gelenk- oder Muskelblutungen nicht erhoben, da der Patient sich an diese womöglich nicht mehr zuverlässig erinnern konnte. Zu jedem Zeitpunkt, an dem eine Blutung im BMQ eingetragen wurde, wurde ebenfalls der EQ-5D-Fragebogen ausgefüllt. Nach Eintragen der Daten wurden diese gespeichert und automatisch an eine zentralisierte Datenbank übermittelt. Daten zu Blutungen und Medikation seit dem letzten Klinikbesuch des Patienten wurden vom Prüfarzt beim darauffolgenden

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Besuch im Hinblick auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. **Erhebungszeitpunkte:** • Blutungsereignisse: Zum Zeitpunkt eines Ereignisses oder mindestens alle acht Tage • Gesundheitszustand: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses und alle vier Wochen • Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF: Alle vier Wochen • Verträglichkeit: Bei Auftreten von Blutungsereignissen und zu jedem Besuch • Laborparameter: An Verabreichungstagen
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Ergänzung eines weiteren sekundären Endpunkts** Mit der ersten Änderung des Studienprotokolls wurde ein Vergleich aller Blutungen (d. h. mit FVIII behandelte Blutungen oder unbehandelte Blutungen) als zusätzliche Beurteilung der Wirksamkeit eingeführt, da einige Patienten möglicherweise Blutungen berichtet haben, die nicht behandelt wurden. **Ergänzung eines weiteren Wirksamkeitsendpunkts** Mit der zweiten Änderung des Studienprotokolls wurde der Wirksamkeitsendpunkt behandelte Spontanblutungen hinzugefügt. Damit sollte der klinische Effekt einer Emicizumab-Prophylaxe auf die Anzahl der Spontanblutungen über einen bestimmten Zeitraum (spontane Blutungsrate) ausgewertet werden, da diese Blutungskategorie durch eine wirksame Behandlung beeinflusst wird.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Fallzahlberechnungen wurden für verschiedene Annahmen der Anzahl an Blutungen unter Emicizumab-Prophylaxe (λ_t) bzw. ohne Emicizumab-Prophylaxe (λ_c) durchgeführt. Bei Werten für λ_t zwischen 1 und 4 bzw. für λ_c zwischen 18 und 30 ergab sich dabei mit einer Fallzahl von 45 Patienten (Randomisierung im Verhältnis 2:1 – 30 Patienten in Arm A_{Emi} und 15 Patienten in Arm $B_{Kontrolle}$) eine Power von 95 %. Das Szenario mit dem geringsten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ($\lambda_t = 4$ und $\lambda_c = 18$) entspricht einer erwarteten Reduktion der Blutungsrate von 78 % im Vergleich Arm A_{Emi} vs. Arm $B_{Kontrolle}$. Die Fallzahlberechnungen wurden mit East®, Version 6 (Cytel, Cambridge, MA) durchgeführt, was konkrete Formparameter für sowohl den Behandlungs- als auch den Kontrollarm zuließ, jedoch Unterschiede in den Follow-Up-Zeiträumen je Patient nicht erfasste. Um die Limitationen der East®-basierten Berechnungen zu adressieren, wurden Simulationen mithilfe eines negativ-binomialen (NB) Regressionsmodells einschließlich einer Offset-Variablen durchgeführt (alle anderen zuvor beschriebenen Annahmen wurden beibehalten); diese Simulationen errechneten für die gegebene Fallzahl bei einem Alpha-Niveau von 0,05 eine Power von mehr als 95 %. Die Primäranalyse umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig von der Dauer des Follow-Up. Um ausreichende Follow-Up-Daten für die Analyse zur Verfügung zu haben, wurden ca. 34 Patienten im randomisierten Emicizumab-Arm und 17 Patienten im Kontrollarm (insgesamt ca. 51 Patienten) für die Randomisierung eingeplant. Die Bestimmung der Fallzahlen der vorliegenden Studie beruht hauptsächlich auf klinischen Überlegungen, und berücksichtigt die begrenzte Anzahl an Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern, die für die Teilnahme an klinischen Studien verfügbar sind. Zudem war es das Ziel, ausreichende Daten zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Emicizumab zu sammeln. Eine Fallzahlberechnung wurde dennoch durchge-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		führt, um die Adäquatheit des randomisierten Vergleichs zu bewerten.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es wurden aufgrund des schnellen Abschlusses der Patientenrekrutierung und des daraus resultierenden sehr kurzen Zeitraums zwischen Zwischenanalyse und finaler Auswertung keine Zwischenanalysen durchgeführt. Dies wurde in der ersten Protokolländerung (Version 2) festgelegt. **Studienabbruch durch den Patienten oder Prüfarzt** • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt; • Jede Krankheit, die nach Ermessen des Prüfarztes oder Sponsors bei einem Fortführen der Studie die Sicherheit des Patienten gefährden würde; • Prüfarzt oder Sponsor entscheidet sich, dass ein Austritt aus der Studie im besten Interesse des Patienten ist; **Studienabbruch sowie Ausscheiden eines Prüfzentrums nach Ermessen des Sponsors** Der Sponsor hatte die Möglichkeit, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Die Inzidenz oder der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen in dieser oder anderen Studien, die auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten hinweist; • Mangelhafte Patientenrekrutierung; Im Falle eines Studienabbruchs durch den Sponsor hatte dieser die Entscheidung allen Prüfärzten mitzuteilen. Der Sponsor konnte ein Prüfzentrum jederzeit schließen. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Extrem langsame Patientenrekrutierung; • Mangelhafte Einhaltung des Prüfprotokolls (z. B: ePRO wurden für mehr als acht Wochen nicht vom Prüfarzt kontrolliert); • Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung; • Verstoß gegen die International Conference on Harmonisation (ICH)-Richtlinie zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice); • Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und allen Verpflichtungen wurde nachgekommen);
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten zu Arm A_{Emi} oder Arm $B_{Kontrolle}$ erfolgte zentral durch die Verwendung eines *Interactive Voice* oder *Web-based Response Systems* (IxRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es fand eine Blockrandomisierung statt (permutierte Blöcke; Blockgröße von 3), stratifiziert nach der Anzahl an Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur	Das IxRS wurde zur Randomisierung der Patienten auf die zwei Arme (Arm A_{Emi} und Arm $B_{Kontrolle}$) im Verhältnis 2:1 verwendet. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das IxRS bis zur Zuteilung gewährleistet.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	Zuteilung gewährleistet war	
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels eines IxRS. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
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?	Die HAVEN 1-Studie ist eine offene Phase III- Studie. Patienten und Prüfärzte waren demnach nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend da offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeit war die **ITT-Population**, definiert als alle Patienten, die in Arm A oder Arm B randomisiert wurden. Formale Hypothesentests wurden nur für den randomisierten Vergleich Arm A_{Emi} vs. Arm $B_{Kontrolle}$ sowie für den intraindividuellen Vergleich in Arm A und Arm C durchgeführt. **Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunkts** Die ABR der behandelten Blutungen wurde mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells berechnet. Dabei wurde die Anzahl der Blutungen eines Patienten in Abhängigkeit von seiner Behandlung modelliert. Um unterschiedliche Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, wurde der Zeitraum, den jeder einzelne Patient in der Studie verbrachte, als Offset mit ins Modell aufgenommen. Zusätzlich zu den modellbasiert errechneten ABR, wurden diese auch mittels einfacher Hochrechnung ermittelt: • ABR = (Anzahl Blutungen / Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode) x 365.25 Es wurden für die ABR sowohl die Ergebnisse des negativ-binomialen Regressionsmodells als auch die der einfachen Hochrechnung dargestellt. Im SAP wurde festgelegt, dass der nicht-parametrische Van Elteren Test der ABR als Sensitivitätsanalyse durchgeführt wird. Im Falle eines Nichterreichens oder Fragwürdigkeit der Konvergenz des negativ-binomialen Regressionsmodells, sollte die primäre Wirksamkeitsanalyse mittels des Van Elteren Test der ABR durchgeführt werden. **Statistische Analyse sekundärer Endpunkte**

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Der Fehler 1. Art wurden für die sekundären Endpunkte mittels hierarchischer Testung kontrolliert (α-Level: 0,05). Die Testung wurde in der der folgenden, a-priori festgelegten Reihenfolge durchgeführt: • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: Alle Blutungen • Intraindividueller Vergleich Arm A: Alle Blutungen • Intraindividueller Vergleich Arm A: Behandelte Blutungen • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: Behandelte Gelenkblutungen • Intraindividueller Vergleich Arm C: Alle Blutungen • Intraindividueller Vergleich Arm C: Behandelte Blutungen • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: Behandelte Spontanblutungen • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: Behandelte Zielgelenkblutungen • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: Haem-A-QoL Dimension „körperliche Gesundheit“ in Woche 24 • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: Haem-A-QoL Gesamtscore in Woche 24 • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: EQ-5D-VAS in Woche 24 • Randomisierter Vergleich Arm A vs. Arm B: EQ-5D-Indexwert in Woche 24 **Statistische Analyse explorativer Wirksamkeitsendpunkte** Die Endpunkte „Anzahl Tage mit Abwesenheit von Schule/Beruf“ sowie „Anzahl Tage mit Hospitalisierungen“ wurden mittels deskriptiver Statistik und 95 %igen KI analysiert. Alle Blutungen wurden deskriptiv charakterisiert, einschließlich Art, Lokalisation und Ursache (Operation/anderer Eingriff, traumatisch, spontan). Blutungsraten für traumatische Blutungen und Spontanblutungen wurden berechnet. Für den EQ-5D-5L, Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF wurden deskriptive Analysen (Änderung zum Ausgangswert und Vergleiche zwischen den Behandlungsgruppen im zeitlichen Ablauf) für jede einzelne Subskala sowie den Gesamtscores durchgeführt. Für den EQ-5D-5L und den Haem-A-QoL wurden zur Analyse der Änderung von Woche 24 zum Ausgangswert zusätzlich gepaarte t-Tests innerhalb jedes Studienarms berechnet. Für den EQ-5D-5L wurde die Anzahl der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Veränderung (minimal important difference, MID) vom Ausgangswert zu Woche 24 dargestellt. Die MID für die EQ-5D-VAS liegt bei 7 Punkten und für den Indexwert bei 0,7 Punkten (15, 124). Zudem wurde für jeden EQ-5D-5L-Fragebogen, der im Zusammenhang mit einer Blutung ausgefüllt wurde, das entsprechende Schmerzlevel sowie die anderen vier Dimensionen, der Indexscore sowie die VAS dargestellt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	**Subgruppenanalysen** Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden folgende Subgruppen a priori definiert: • Alter 1: < 18, ≥ 18 • Alter 2: < 65, ≥ 65 • Rasse/Ethnie: Asiatisch, afrikanisch oder afro-amerikanisch, kaukasi-

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>sch, andere
• Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt: ≤ 9, > 9
• Anzahl Zielgelenke: kein Zielgelenk, Zielgelenk (jeglicher Art)
• Arm C: Behandlung vor Studieneintritt
Zusätzlich wurde die annualisierte Blutungsrate einschließlich eines 95 %igen KIs in allen Behandlungsarmen für jede dieser Subgruppen berechnet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße sind alle Subgruppenanalysen anfällig für starke Schwankungen, die von Werten einzelner Patienten ausgelöst werden. Daher sind die Subgruppenanalysen mit Vorsicht zu interpretieren. P-Werte wurden nicht berechnet. Zudem wurden für zukünftige Zulassungseinreichungen regions- und länderspezifische Analysen durchgeführt.
Sensitivitätsanalysen
Präspezifizierte Sensitivitätsanalysen beinhalteten unterschiedliche Methoden zur Definition von Blutungen oder geeignete Blutungsdaten sowie alternative statistische Tests für die negativ-binomiale Regression.
Blutungsdefinition:
• Analyse aller Blutungen, die von den Patienten mittels des elektronischen Geräts dokumentiert wurden (ohne Berücksichtigung der 72-Stunden Regelung).
• Analyse der Patienten, die mindestens 12 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden.
• Analyse basierend auf der Anzahl der Tage, an denen eine Behandlung der Blutungen verabreicht wurde anstatt basierend auf der Anzahl der Blutungen selbst.
• Analyse der Patienten mit mindestens 12 Wochen Follow-Up in der NIS BH29768 (nur für den intraindividuellen Vergleich).
Alternative Tests:
• ANCOVA
• Van Elteren Test
• Wilcoxon-Ranksumme Test</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>Insgesamt durchliefen 117 Patienten das Screening für die vorliegende Studie. Fünf dieser Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht, überschritten das Zeitfenster für das Screening oder wurden aufgrund der Ausschlusskriterien nicht in die Studie mit aufgenommen. Weltweit wurden 113 geeignete Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern, die zuvor episodisch oder prophylaktisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen (43 Studienzentren in 14 Ländern, die meisten davon in den USA (33,0 %), Japan (11,0 %), Polen (8,3 %) und Frankreich (8,3 %)).
<table>
<tr><th>Behandlungsgruppe:</th><th>a)</th><th>b)</th><th>c)</th></tr>
<tr><td>Arm A_{Emi}</td><td>35</td><td>31</td><td>35</td></tr>
<tr><td>Arm $B_{Kontrolle}$</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr>
<tr><td>Arm C</td><td>49</td><td>49</td><td>-</td></tr>
<tr><td>Arm D</td><td>11</td><td>11</td><td>-</td></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		a) Randomisierte Patienten; b) Patienten, die die geplante Behandlung erhalten haben; c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden Von den 113 Patienten hatten 69 Patienten (61,1 %) vorher in der NIS BH29768 teilgenommen. Insgesamt wurden 53 Patienten, die zuvor episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, im Verhältnis 2:1 auf den Arm A (n = 35) – Emicizumab-Prophylaxe 3 mg/kg/Woche subkutan für 4 Wochen – gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan, und den Arm $B_{Kontrolle}$ (n = 18) – Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten – randomisiert. Des Weiteren wurden jeweils 24 Patienten aus der NIS (BH29768) in die Arme A und C für den intraindividuellen Vergleich eingeschlossen. Ein Patient in Arm A_{Emi} trat vor dem ersten Studientag aus der Studie aus (aus eigener Entscheidung). Dieser Patient wurde sowohl in der ITT-Population als auch in den „All Patients 1/2"-Populationen eingeschlossen, aus den Verträglichkeitsanalysen jedoch ausgeschlossen. Bei drei Patienten in Arm A_{Emi} wurde die Behandlung mit Emicizumab abgebrochen: bei zwei Patienten aufgrund eines unerwünschten Ereignis, und bei einem Patienten auf Anordnung des Arztes. Alle drei Patienten wurden im Safety-Follow-Up miteingeschlossen. Alle Patienten, die in den Arm $B_{Kontrolle}$ randomisiert wurden sowie 31 von 35 Patienten in Arm A_{Emi} (88,6 %) nahmen mindestens 24 Wochen an der Studie teil. In Arm C und Arm D lag der Anteil bei 100 %. In der Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes (behandelte Blutungsepisoden) wurden alle Patienten in dem Arm ausgewertet, in den sie randomisiert worden waren, unabhängig davon, ob sie tatsächlich eine Studienmedikation erhalten hatten (ITT-Population). In die Verträglichkeits-Population 1 wurden in den Armen A_{Emi}, C und D alle Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Emicizumab erhalten haben; in Arm $B_{Kontrolle}$ wurden all die Patienten eingeschlossen, die den Studienzeitraum begonnen haben (d. h. Visite 1 hat stattgefunden). Die Verträglichkeits-Population 2 schließt für die Arme A_{Emi}, C und D dieselben Patienten ein; in Arm B wurden jedoch nur die Patienten eingeschlossen, die mindestens eine Dosis Emicizumab (Arm B_{Emi}) erhalten haben.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Lediglich in Arm A_{Emi} wurden vier Patienten nach Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen oder haben diese nicht per Protokoll abgeschlossen. Die Gründe hierfür waren: • Studienabbruch / keine Behandlung mit Emicizumab: n = 1 • Therapieabbruch: n = 3 o UE – Thrombotische Mikroangiopathie: n = 1 o UE – Hautnekrose und oberflächliche Thrombophlebitis: n = 1 o Entscheidung des Prüfarztes: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung des ersten Studienpatienten: 18.11.2015 Einschluss des letzten Patienten in die Studie: 28.09.2016 Randomisierung des letzten Patienten: 11.05.2016 Datenschnitt / letzte Patientenvisite (LPLV): 25.10.2016 (für den randomisierten kontrollierten Teil der Studie)
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Das geplante Studienende wurde definiert als das Datum, an dem der letzte Patient die letzte Visite abgeschlossen hatte. Als letzte Visite galt: • Emicizumab-Behandlung über eine Dauer von mindestens 24 Wochen und Einschluss in eine separate Erweiterungsstudie zur Weiterbehand-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		lung mit Emicizumab gemäß „Roche Global Policy on Continued Access to Investigational Medicinal Products“; • Abschluss der Verträglichkeitsnachbeobachtung von insgesamt 24 Wochen nach Abbruch der Emicizumab-Behandlung; • Zurückgezogene Einwilligungserklärung; • Lost-to-Follow-up; Der randomisierte, kontrollierte Teil der Studie ist abgeschlossen.
a: nach CONSORT 2010.		

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

CONSORT-Flussdiagramm HAVEN 1 (BH29884) (129)

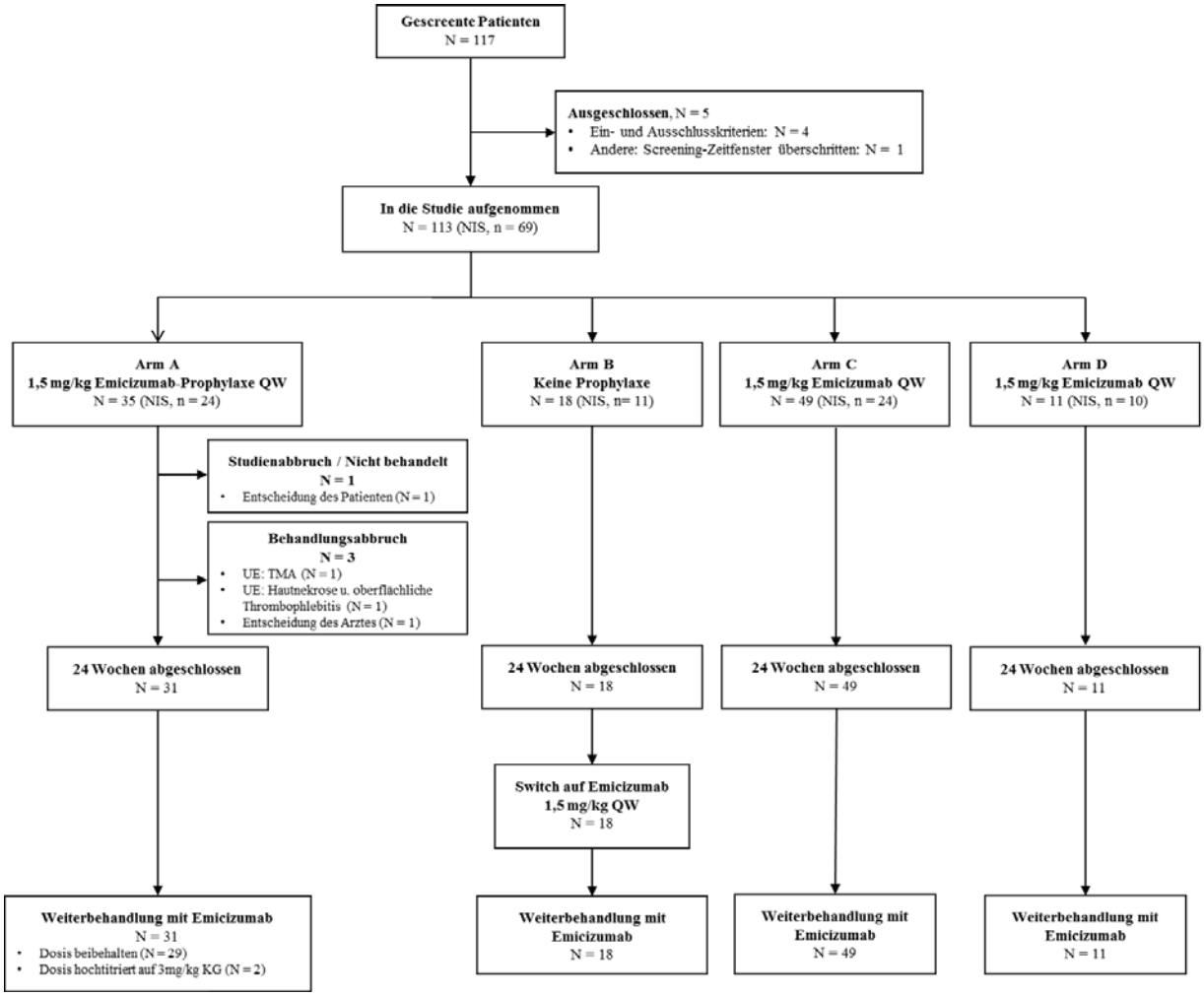


Tabelle 4-221 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 2 (BH29992)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Wirksamkeitsziele** • Blutungsrate (Anzahl der Blutungen während der Wirksamkeitsperiode) folgender Blutungsepisoden: - Behandelte Blutungen (Blutungen, bei denen Gerinnungsfaktoren verabreicht wurden) - Alle Blutungen (ungeachtet der Behandlung mit Gerinnungsfaktoren) - Behandelte Spontanblutungen (Behandlung mit Gerinnungsfaktoren) - Behandelte Gelenksblutungen (Behandlung mit Gerinnungsfaktoren) - Behandelte Zielgelenksblutungen (Behandlung mit Gerinnungsfaktoren) • Veränderung der Anzahl an Blutungen im Vergleich zur historischen Blutungsrate des Patienten (intraindividueller Vergleich); • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), gemessen mit dem Haemo-QoL-Short Form-Scores für Kinder von 8 bis 17 Jahren (von Patienten ausgefüllt); • Veränderung der proxy-berichteten gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie Aspekten zur Belastung von Eltern/Betreuungspersonen (von Eltern/Betreuungsperson ausgefüllt); • Abwesenheit von Tagesstätte/Schule (in Tagen); • Hospitalisierung (in Tagen); **Verträglichkeitsziele** Verträglichkeit, operationalisiert durch die Erhebung von • Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse; • Inzidenz und Schweregrad thromboembolischer Ereignisse; • Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten; • Inzidenz von Laborauffälligkeiten; • Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle; • Inzidenz unerwünschter Ereignisse die zum Behandlungsabbruch führten; • Inzidenz schwerer Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, sowie anaphylaktoider Ereignisse; • Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab; **Pharmakokinetische Ziele** • Veränderung pharmakokinetischer Parameter (Emicizumab Talspiegel, C_{trough}) im Laufe der Studie; **Pharmakodynamische Biomarker-Ziele** • Untersuchung potentieller pharmakodynamischer Emicizumab-Biomarker im Laufe der Studie; **Statistische Hypothese** Es wurde kein formaler Hypothesentest durchgeführt.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der HAVEN 2-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische, internationale klinische Studie der Phase III. Die Studie schließt Kinder mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ein. Um sehr junge Patienten im Alter von unter als zwei Jahren in die Studie einzuschließen und sicher zu behandeln, wurden die Patienten entsprechend ihrem Alter schrittweise in die Studie aufgenommen. Zuerst wurden Patienten im Alter von ≥ 2 bis < 12 Jahre und 12 bis 17 Jahren mit einem Körpergewicht von < 40 kg in die Studie eingeschlossen. Erst nachdem mindestens zehn Patienten zwischen ≥ 2 und < 12 Jahren für mindestens 12 Wochen behandelt wurden, wurden alle kumulativen Daten (z. B. Verträglichkeit, Wirksamkeit und Pharmakokinetik) von einem gemeinsamen Monitoringausschuss (Joint Monitoring Committee, JMC) ausgewertet, um Empfehlungen bezüglich der Aufnahme von Kindern unter zwei Jahren sowie jeglicher weiterer Anpassungen der Erhaltungsdosis, falls notwendig zu geben.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 02.01.2016 (Version 1) wurde insgesamt zweimal verändert. **Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 12.07.2016:** Folgende Änderungen in Bezug auf das Studiendesign und geplante Analysen wurden vorgenommen: • Aufgrund der raschen Rekrutierung wurde die Aufnahme von Patienten nach den ersten 20 Teilnehmern vorübergehend gestoppt, bis das JMC Empfehlungen bezüglich der angemessenen/adäquaten Erhaltungsdosis der Erhaltungsdosis herausgegeben hatte; • Die Kriterien zur Dosissteigerung der Emicizumab-Dosis wurden modifiziert, um die Subpopulation der Patienten mit dem potentiell größten Nutzen einer erhöhten Emicizumab-Dosis genauer zu definieren; • Es wurde ein zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt zur Bewertung aller Blutungen (d. h. sowohl mit Faktorpräparaten behandelte als auch nicht behandelte Blutungen) ergänzt, da einige Patienten möglicherweise Blutungen berichtet hatten, die nicht behandelt wurden; zudem wurden Spontanblutungen als ergänzende Bewertung der Wirksamkeit hinzugefügt; • Um die Datenbasis zur Untersuchung der Verträglichkeit zu erweitern, wurde die maximale Patientenzahl von 40 auf ungefähr 60 erhöht; sollten keine Patienten im Alter von ≤ 2 Jahren in der primären Kohorte eingeschlossen werden, würde die primäre Analyse dennoch zum vorgegebenen Zeitpunkt durchgeführt werden; die Rekrutierung wurde jedoch ausschließlich für Patienten ≤ 2 Jahre fortgesetzt, um bis zu fünf Patienten dieser Altersgruppe einzuschließen. • Entfernen des aPTT Point of Care-Testing (zur Messung des aPTT-Levels mittels eines Vollbluttropfens aus dem Finger/Ferse) unter Verwendung des CoaguChek®, um die Belastung der Patienten sowie der Studienzentren aufgrund der umfangreichen Erhebungszeitpunkte zu reduzieren; • Patienten, die ihre Dosis hochtitrieren durften, wurde es erlaubt, ein Emicizumab-Volumen von mehr als einer Durchstechflasche (falls notwendig) in einer Injektionsspritze zu kombinieren, um die Anzahl der benötigten subkutanen Injektionen zu reduzieren.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Wichtige Sicherheits-relevante Protokolländerung, die vor der zweiten Protokolländerung umgesetzt wurde Änderungen in Bezug auf die Verabreichung von Bypassing-Präparaten wurden mittels „Dear Investigator"-Briefen am 07. Oktober 2016 sowie am 17. Oktober 2016 implementiert. In der HAVEN 1-Studie (BH29884) wurde bei vier Patienten , denen unter Emicizumab-Prophylaxe wiederholt aPCC (FEIBA NF) zur Behandlung von Durchbruchsblutungen verabreicht wurde, vier schwerwiegende unerwünschte Ereignisse beobachtet (zwei thromboembolische Ereignisse sowie zwei thrombotische Mikroangiopathien). Daraufhin wurde eine dringliche Sicherheits-relevante Protokolländerung herausgegeben: Durchbruchsblutungen sollten, nach Möglichkeit mit rFVIIa behandelt und die Verabreichung von aPCC (FEIBA NF) vermieden oder eingeschränkt werden. Zudem wurde vorgeschrieben, dass sowohl lokale als auch zentrale Laboruntersuchungen erforderlich sind, um das Risiko eines thromboembolischen Ereignisses oder TMA zu kontrollieren. Die aktualisierten Empfehlungen wurden in die Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) aufgenommen (Beschreibung siehe unten). Zum Zeitpunkt dieser unerwünschten Ereignisse und der Ausstellung der Briefe befanden sich 20 Patienten in der HAVEN 2-Studie. Die Rekrutierung weiterer Patienten wurde gemäß Prüfprotokoll vorübergehend gestoppt, und die JMC-Empfehlung wurde abgewartet. Die Aufnahme weiterer Patienten in die Studie wurde im Anschluss an die Veröffentlichung der JMC-Empfehlungen fortgesetzt. **Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 08.12.2016** Die Protokolländerung Nr. 2 wurde nach dem klinischen Stichtag (28.10.2016) und vor dem Datenbank-Snapshot am 14.12.2016 veröffentlicht. Im Rahmen der Protokolländerung Nr. 2 wurden die Änderungen bezüglich der Verabreichung von Bypassing-Präparaten, die ursprünglich mittels der „Dear Investigator"-Briefe kommuniziert wurden, formalisiert. Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Ergänzung neuester Informationen bezüglich der unerwünschten Ereignisse (thromboembolische Ereignisse, TMA) in der HAVEN 1-Studie, einschließlich Anforderungen an die Überwachung der Blutgerinnungswerte nach Einnahme von Bypassing-Präparaten. • Klassifikation von mikroangiopathischer hämolytischer Angiopathie/TMA als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse; Ergänzung eines zusätzlichen Ausschlusskriteriums: Patienten mit hohem Risiko, eine TMA zu entwickeln (z. B. TMA in der medizinischen oder familiären Vorgeschichte); • Vorgabe der zulässigen und untersagten Behandlung zur Kontrolle und Vermeidung von Blutungen mit genauen Angaben zum Einsatz von Bypassing-Präparaten in Kombination mit Emicizumab; • Ergänzung zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkte zur Beurteilung behandelter Gelenks- und Zielgelenksblutungen;
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Schriftliche Einverständniserklärung der Eltern bzw. eines gesetzlichen Vertreters, sowie ggf. die Zustimmung des Kindes;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Kinder unter 12 Jahren zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung unter Berücksichtigung folgender Punkte: - Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren und einem Körpergewicht von < 40 kg zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; - Patienten im Alter von < 2 Jahren durften nur an der Studie teilnehmen, sofern die im Studienprotokoll definierten Prüfkriterien der Zwischendaten erfüllt wurden; • Körpergewicht > 3 kg zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; • Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, Behandlungspläne, Labortests sowie weitere Studienuntersuchungen einzuhalten, einschließlich das Ausfüllen der Fragebögen zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte; • Bereitschaft und Fähigkeit der Betreuungspersonen der Kinder, allen Studienuntersuchungen nachzukommen, einschließlich das Ausfüllen von Fragebögen zur Erfassung der Blutungen und den Fragebögen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität; • Diagnose einer angeborenen Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentiertem hohem Hemmkörpertiter (≥ 5 BE); • Behandlung mit Bypassing-Präparaten erforderlich; • Bei Patienten im Alter von ≥ 2 Jahren: - Eine ABR ≥ 6 (drei Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen) bei einer Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten ODER - Eine unzureichende Blutungskontrolle (z. B. zwei Blutungen seit Beginn der Prophylaxe oder eine lebensbedrohliche Blutung) unter einer Prophylaxe mit Bypassing-Präparaten oder wenn die Platzierung eines zentralen Venenkatheters aus medizinischer Sicht nicht durchführbar ist bzw. vom Prüfarzt als gefährlich erachtet wird; • Bei Patienten im Alter von < 2 Jahren: vom Prüfarzt attestierter hoher medizinischer Bedarf; • Adäquate hämatopoetische Funktion: Anzahl der Blutplättchen ≥ 100 × 109 Zellen/L sowie Hämoglobinwerte von ≥ 8 g/dL (4,97 mmol/L) zum Zeitpunkt des Screenings; • Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin ≤ 1,5-fach der oberen Grenze des institutionellen Normwertbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) (ausschließlich Gilbert-Syndrom) sowie Aspartat-Aminotransferase (AST) und/oder der Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3 × ULN zum Zeitpunkt des Screenings; • Ausreichende Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin ≤ 1,5-fach und Kreatinin-Clearance ≥ 70 mL/min/1.73m^2 (Bedside-Schwartz-Formel); • In den seltenen Fällen, in denen Hämophilie bei weiblichen Patienten auftritt, mussten Patientinnen im gebärfähigen Alter einen negativen Serum-Schwangerschaftstest vorweisen (Urin-Schwangerschaftstests sind bei allen darauffolgenden geplanten Visiten durchzuführen); zudem mussten betroffene Patienten zustimmen, während der Behandlungsdauer und für mindestens fünf Eliminationshalbwerts-zeiten (24 Wochen) nach der letzten Gabe der Studienmedikation enthaltsam zu bleiben oder eine oder mehrere hocheffektive Verhütungsmethoden mit einer Versagerquote von < 1% pro Jahr zu verwenden.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausschlusskriterien: • Andere vererbte oder erworbene Blutgerinnungsstörung (keine Hämophilie A); • Laufende (oder während der Studienlaufzeit geplante) ITI oder eine prophylaktische Behandlung mit FVIII, außer - Patienten, die kurz vor einer ITI standen; - Patienten, bei denen eine ITI gescheitert war, nach Durchlaufen einer 72-stündigen Washout-Phase vor Verabreichung der ersten Emicizumab-Dosis; • Vorangegangene (innerhalb der letzten 12 Monate) oder gegenwärtige Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung (mit Ausnahme einer vorangegangenen katheterassoziierten Thrombose, für die aktuell keine anti-thrombotische Behandlung stattfindet) oder derzeitige Anzeichen einer thromboembolischen Erkrankung; • Andere Erkrankungen (bestimmte Autoimmunerkrankungen [z. B. systemischer Lupus erythematodes], kardiovaskuläre Erkrankung), die das Risiko von Blutungen oder Thrombosen erhöhen könnten; • Eine klinisch relevante Hypersensitivität in der Vergangenheit, die in Bezug zu einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Bestandteilen der Emicizumab-Injektion steht; • Bekannte HIV-, Hepatitis B-Virus- (HBV), Hepatitis C-Virus (HCV)-Infektion • Einnahme systemischer Immunmodulatoren (z. B. Interferon oder Corticosteroide) zum Zeitpunkt der Rekrutierung oder geplante Einnahme während der Studienlaufzeit; • Geplante Operation (mit Ausnahme kleiner Eingriffe wie Zahnextraktion, Inzision oder Drainage) während der Studienlaufzeit; • Einnahme folgender Medikamente: - Ein Prüfarzneimittel zur Behandlung oder Reduktion des Risikos hämophiler Blutungen im Zeitraum von fünf Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation. - Ein nicht mit der Hämophilie verbundenes Prüfarzneimittel innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist. - Ein anderes Prüfarzneimittel (zeitgleich) • Bestehende Erkrankung, Behandlung oder Auffälligkeiten in klinischen Laboruntersuchungen, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, oder die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors eine sichere Teilnahme des Patienten an der Studie sowie Beendigung der Studie oder Interpretation der Studienergebnisse ausschließen würde; • Patienten mit hohem Risiko eine TMA zu entwickeln (z. B. TMA in der medizinischen oder familiären Vorgeschichte);
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von den Firmen F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. durchgeführt. Die Studie begann am 22.07.2016 mit der Aufnahme des ersten Patienten. Der Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts war der 05.10.2017. Insgesamt nahmen 25 Prüfzentren in zehn Ländern teil: Costa Rica (1), Italien (1), Großbritannien (1), Deutschland (1), Frankreich (2), Japan (5), Spanien (2), Südafrika (1), Türkei (3), USA (8)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Aufgrund der Unsicherheit in Bezug auf das Dosierungsschema für Patienten im Alter von < 12 Jahren oder < 40 kg Körpergewicht, wurde die Studie so konzipiert, eine angemessene Dosierung bei Kindern zu untersuchen. Ziel war es, eine ähnliche Emicizumab-Exposition wie bei Erwachsenen und Jugendlichen zu erreichen. Hierbei wurde zunächst dasselbe Dosierungsschema angewendet, welches in der HAVEN 1-Studie (BH29884) bei Erwachsenen und Kindern mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern untersucht wurde: Emicizumab wurde mit einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis). Patienten erhielten einmal wöchentlich eine Dosis Emicizumab subkutan für einen Zeitraum von mindestens 52 Wochen oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität oder Studienabbruch aus beliebigem Grund. Für den Fall, dass die Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg Körpergewicht bei den ersten drei bis fünf Patienten im Alter von ≥ 2 bis 12 Jahren zu keiner optimalen Blutungskontrolle nach den ersten 12 Behandlungswochen führt, konnte das initiale Dosierungsschema angepasst werden. Sollten die im Studienprotokoll definierten Kriterien zur Erhöhung der Dosis auf einen Patienten zutreffen, so sollte eine mögliche Dosiserhöhung zum Erreichen einer verbesserten Wirksamkeit mit dem medizinischen Monitor besprochen werden. Im Anschluss an eine Interim-Überprüfung aller verfügbaren Daten (z. B. Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) bis zum klinischen Cut-Off Datum am 28. Oktober 2016, sprach das JMC die Empfehlung aus, die ausgewählte Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg/Woche bei allen bereits rekrutierten und neuen Patienten einzusetzen. Während der 52-wöchigen Behandlungsphase hatten Patienten die Möglichkeit, die wöchentliche Dosis zu erhöhen, sollte keine ausreichende Blutungskontrolle erreicht werden (dies wurde regelmäßig vom Prüfarzt mittels eines bestimmten Algorithmus geprüft; der Algorithmus ist im Studienbericht unter 4.5.2 detailliert beschrieben). Die ersten fünf Injektionen wurden unter Beobachtung in einem Infusionszentrum, Klinik oder Krankenhaus verabreicht, einschließlich einer 60-minütigen Beobachtungsphase nach jeder der ersten drei Behandlungen. Die Beobachtungsphase nach der vierten und fünften Dosis lag im Ermessen des Prüfarztes. Alle weiteren subkutanen Emicizumab-Injektionen erfolgten durch den Patienten bzw. die Betreuungsperson zu Hause. Vor der Administration im heimischen Umfeld hatte der Patient/Betreuungsperson mindestens eine subkutane Injektion durch den Prüfarzt beobachtet und mindestens eine subkutane Injektion erfolgreich unter Aufsicht des Prüfarztes durchgeführt.
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 Erhebungsin-	**Wirksamkeitsendpunkte:** • Blutungsrate (Anzahl der Blutungen während der Wirksamkeitsperiode) folgender Blutungsepisoden: o Behandelte Blutungen (Blutungen, bei denen Gerinnungsfaktoren verabreicht wurden) o Alle Blutungen (ungeachtet der Behandlung mit Gerinnungsfaktoren) o Behandelte Spontanblutungen (Behandlung mit Gerinnungsfaktoren) o Behandelte Gelenksblutungen (Behandlung mit Gerinnungsfaktoren) o Behandelte Zielgelenksblutungen (Behandlung mit Gerinnungsfaktoren)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	strumenten	• Abwesenheit von Tagesstätte/Schule (in Tagen); • Hospitalisierung (in Tagen); **Verträglichkeitsendpunkte:** • Inzidenz und Schweregrad unerwünschter Ereignisse; • Inzidenz und Schweregrad thromboembolischer Ereignisse; • Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalzeichen; • Inzidenz anormaler Laborwerte; • Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle; • Inzidenz unerwünschter Ereignisse die zum Behandlungsabbruch führten; • Inzidenz schwerer Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, sowie anaphylaktoider Ereignisse; • Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab; **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)** • Haemo-QoL Short Form (SF) für Kinder im Alter von acht bis 17 Jahren (vom Patienten ausgefüllt); • Adaptierter INHIB-QoL-Fragebogen einschließlich Aspekten zur Belastung von Eltern/Betreuungspersonen (von Eltern/Betreuungsperson ausgefüllt); **Weitere Endpunkte** • Immunogenität (Antikörper gegen Emicizumab) • Pharmakokinetik: Untersuchung des Talspiegels (C_{trough}) von Emicizumab in Patienten vor Einnahme der ersten/nächsten Dosis; • Pharmakodynamik: Untersuchung potentieller pharmakodynamischer Biomarker für Emicizumab, einschließlich (jedoch nicht ausschließlich) aktivierter partieller Thromboplastinzeit (aPTT) und FVIII-Aktivität zu festgelegten Zeitpunkten im Laufe der Studie. Verträglichkeits-Biomarker (D-dimer, PT/INR); Anti-FVIII-Antikörper- (Hemmkörper) Titer; **Datenerhebung:** <u>Blutungen und Medikation</u> Daten bezüglich aufgetretener Blutungen (einschließlich Ursache, Art und Ort des Auftretens) sowie Hämophilie A-Medikation wurden mithilfe des BMQ unter Verwendung eines mobilen Handgerätes erfasst. Der BMQ wurde aufgrund eines fehlenden Standardfragebogens vom Sponsor entwickelt. Der Fragebogen wurde von einer Übersetzungsagentur in die Sprachen der Länder übersetzt, die an der HAVEN 2 (BH29992) teilgenommen haben. Die Validierung der Übersetzung wurde in Anlehnung an die ISPOR Grundsätze der Guten Praxis in Bezug auf die Übersetzung von Messinstrumenten zur Erhebung patientenberichteter Endpunkte durchgeführt. Die Datenerhebung fand (mindestens) wöchentlich statt; Daten konnten retrospektiv bis zu sieben Kalendertage eingetragen werden. Die Daten wurden automatisch an eine zentralisierte Datenbank weitergeleitet. Zudem wurden die Daten zu Blutungen und Medikation seit dem letzten Klinikbesuch des Patienten vom Prüfarzt beim darauffolgenden Besuch im Hinblick auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. Die Prüfärzte hatten die Möglichkeit, nach Bestätigung durch den Patienten/die Betreuungsperson, Ein-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		gaben zu korrigieren oder zu vervollständigen (mittels eines Data Change Request (DCR)-Antrags). Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) Daten bezüglich der Belastung im Rahmen der häuslichen Pflege durch pflegende Angehörige, HRQoL, und Abwesenheit von der Tagesstätte/Schule wurden im Rahmen der Klinikbesuche zu den spezifizierten Erhebungszeitpunkten mittels eines mobilen Handgeräts erhoben (das elektronische Handgerät verblieb während der Studienlaufzeit in der Klinik). Vitalzeichen Folgende Untersuchungen wurden jeweils vor Einnahme der Studienmedikation durchgeführt (gemäß festgesetzter Erhebungszeitpunkte sowie außerplanmäßig nach Ermessen des Prüfarztes): Puls, Atmungsfrequenz, Temperatur (oral, rektal, axillar oder tympanisch), systolischer und diastolischer Blutdruck unter Verwendung altersgerechter Messtechniken, Körpergröße und -gewicht; Laboruntersuchungen, Biomarker- und andere biologische Stichproben Laborproben (Hämatologie, Serumanalyse, Urin-Schwangerschaftstest) wurden am Tag der Verabreichung der Studienmedikation sowie kurz vorher genommen. **Erhebungszeitpunkte:** • Blutungsereignisse: Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens wöchentlich • Haemo-QoL-SF/ Adaptierter INHIB-QoL-Fragebogen: Alle drei Monate ab der Untersuchung in Woche 1 • Laborparameter: An Verabreichungstagen (vor Injektion der Prüfmedikation) • Verträglichkeit: Wöchentlich
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	**Ergänzung zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkte** • Mit der ersten Änderung des Studienprotokolls wurde ein Vergleich aller Blutungen (d. h. mit FVIII behandelte Blutungen oder unbehandelte Blutungen) als zusätzliche Beurteilung der Wirksamkeit eingeführt, da einige Patienten möglicherweise Blutungen berichtet haben, die nicht behandelt wurden. Außerdem wurden Spontanblutungen als zusätzlicher Wirksamkeitsendpunkt ins Studienprotokoll mit aufgenommen. • Mit der zweiten Änderung des Studienprotokolls wurden zwei zusätzliche Wirksamkeitsendpunkte zur Beurteilung behandelter Gelenks- und Zielgelenksblutungen hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahlen der vorliegenden Studie beruht hauptsächlich auf klinischen Überlegungen, und berücksichtigt die begrenzte Anzahl an pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern, die für die Teilnahme an dieser klinischen Studien verfügbar waren. Daher wurden eine Mindestzahl von 20 Patienten und eine Maximalzahl von 60 Patienten festgelegt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	**Zwischenanalyse** Eine Zwischenanalyse wurde für die Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten bis zum klinischen Cut-Off-Datum vom 28. Oktober 2016 durchgeführt (medianer Beobachtungszeitraum: 12,14 Wochen). Basierend auf den Daten von 20 Patienten wurde eruiert, ob die Studie mit demselben Dosierungsschema wie in der HAVEN 1-Studie fortgesetzt werden sollte.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Folgende Endpunkte wurden berichtet: • Blutungsrate, Blutungsart und Ort der Blutung (für das gesamte Patientenkollektiv sowie einzeln für jeden Patienten); • Reduktion der Blutungsrate (Emicizumab-Prophylaxe) im Vergleich zur historischen Blutungsrate des Patienten (Intraindividueller Vergleich) • Pharmakodynamik • Pharmakokinetik • Verträglichkeit Folgende Wirksamkeitsendpunkte wurden in der Zwischenanalyse nicht berichtet: • Wirksamkeit nach Dosiserhöhung • HRQoL mittels Haemo-QoL SF (Kinder im Alter von acht bis 17 Jahre) • HRQoL mittels Adapted Inhib-QoL Including Aspects of Caregiver Burden-Fragebogen für alle Kinder • Anzahl an Fehltagen in der Tagesstätte/Schule sowie Belegtage im Krankenhaus; **Studienabbruch durch den Patienten oder Prüfarzt** • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt; • Jede Krankheit, die nach Ermessen des Prüfarztes oder Sponsors bei einem Fortführen der Studie die Sicherheit des Patienten gefährden würde; • Prüfarzt oder Sponsor entscheidet sich, dass ein Austritt aus der Studie im besten Interesse des Patienten ist; • Unfähigkeit oder Nichtbereitschaft des Patienten, den Anforderungen des Prüfprotokolls gerecht zu werden (trotz entsprechender Anleitung in der Klinik); **Studienabbruch sowie Ausscheiden eines Prüfzentrums nach Ermessen des Sponsors** Der Sponsor hatte die Möglichkeit, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Die Inzidenz oder der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen in dieser oder anderen Studien, die auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten hinweist; • Mangelhafte Patientenrekrutierung; Im Falle eines Studienabbruchs durch den Sponsor hatte dieser die Entscheidung allen Prüfärzten mitzuteilen. Der Sponsor konnte ein Prüfzentrum jederzeit schließen. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Extrem langsame Patientenrekrutierung; • Mangelhafte Einhaltung des Prüfprotokolls (z. B: elektronische, vom Patienten berichtete Endpunkte wurden für mehr als acht Wochen nicht vom Prüfarzt kontrolliert); • Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung; • Verstoß gegen die International Conference on Harmonisation (ICH)-Richtlinie zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice); • Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und allen Verpflichtungen wurde nachgekommen);
8	Randomisierung, Erzeu-	

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	gung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
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?	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
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?	Die HAVEN 2-Studie ist eine offene Phase III-Studie. Patienten und Prüfärzte waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend da offene Studie.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	**Primäre Analyse** Die primäre Analyse fand 52 Wochen nach Aufnahme des letzten Patienten in die primäre Kohorte bzw. nach vorzeitigem Studienabbruch statt, je nachdem was früher eintrat. *Negativ-binomiales Regressionsmodell*

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		In der primären Analyse wurde die ABR der behandelten Blutungen mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells berechnet. Dieses Modell erfasste unterschiedliche Follow-Up-Zeiten der Patienten, indem die Zeit, die jeder einzelne Patient in der Studie verbrachte (Wirksamkeitsperiode) als Offset-Variable mit ins Modell einging. *Berechnete annualisierte Blutungsrate* Zusätzlich zu den modellbasiert errechneten ABR, wurden diese auch mittels einfacher Hochrechnung ermittelt: • ABR = (Anzahl Blutungen / Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode) x 365.25 **Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL)** Für den Haemo-Qol SF sowie den Adapted Inhib-QoL including Aspects of Caregiver Burden-Fragebogen (ausgefüllt von der Betreuungsperson) wurden deskriptive Analysen einschließlich patientenindividueller Darstellungen für den Gesamtscore zu jedem Zeitpunkt durchgeführt. Zusätzlich wurden die Änderungen im Vergleich zu Baseline für jede einzelne Subskala und den Gesamtscore inklusive 95 %iger KI für den Mittelwert dargestellt. Die Endpunkte „Abwesenheit von Tagesstätte/Schule“ sowie „Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen“ wurden mittels deskriptiver Statistik und 95 %igen KI für den Mittelwert analysiert. **Verträglichkeit** Die Verträglichkeitsendpunkte wurden mittels deskriptiver Zusammenfassungen ausgewertet. **Pharmakokinetik** Plasmakonzentration (C_{trough}) vor Einnahme der nächsten Emicizumab-Dosis wurde deskriptiv für alle Patienten zu allen Zeitpunkten dargestellt (pro Dosierungsgruppe), einschließlich arithmetische und geometrische Mittelwerte, Median, Spanne, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten). Ein nicht-lineares Modell mit gemischten Effekten wurde zur Analyse der Dosis-Konzentration-Zeit-Daten nach subcutaner Verabreichung von Emicizumab herangezogen. Pharmakokinetische Parameter der Studienpopulation, wie z. B. Ausscheidung und Verteilungsvolumen, wurden geschätzt und der Einfluss verschiedener Kovariaten, wie Alter und Körpergewicht, auf diese Parameter graphisch untersucht. Sekundäre pharmakokinetische Parameter, wie die Fläche unter den Kurven („area under the curve“, AUC), wurden von individuellen Post-hoc-Vorhersagen abgeleitet. **Biomarker-Analysen** Pharmakodynamische Parameter (z. B. aPTT, FVIII-Aktivität) wurden mittels zusammenfassender Statistik (einschließlich Mittelwert, Median, Spanne, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten) dargestellt. Zusätzlich wurden patientenindividuelle Auswertungen mit eingeschlossen.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Zur Beschreibung der Blutungsrate (behandelte und alle Blutungen) wurden vergleichende Subgruppenanalysen durchgeführt. Zudem wurde für jede Subgruppe die annualisierte Blutungsrate (ABR) einschließlich eines 95 %igen KIs berechnet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße sind alle Subgruppenanalysen anfällig für starke Schwankungen, die von Werten einzelner Patienten ausgelöst werden. Daher sollten die Subgruppenanalysen

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		mit Vorsicht interpretiert werden. Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden folgende Subgruppen a priori definiert: • Alter: 0 bis < 2 Jahre, 2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, ≥ 12 Jahre • Rasse/Ethnie: Asiatisch, afrikanisch oder afro-amerikanisch, kaukasisch, andere • Schweregrad der Hämophilie: mild, mittelschwer, schwer • Behandlung vor Studieneintritt: Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung • Anzahl Zielgelenke (Baseline): kein Zielgelenk, jegliches Zielgelenk Zudem wurden für mögliche Zulassungsanträge regions- und/oder länderspezifische Analysen durchgeführt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.
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	Insgesamt wurden 64 Patienten für die Studie gescreent. Ein Patient wurde aufgrund eines Verletztens der Ein- und Ausschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen. Daher wurden letztendlich 63 geeignete Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern, die zuvor mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen (25 Studienzentren in zehn Ländern, die meisten davon in den USA (8) und Japan (5)). a) Nicht zutreffend, da einarmige Studie (Gesamtzahl N = 63) b) Alle Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, haben die Studienmedikation erhalten (N = 63) c) Alle Patienten (N = 63) wurden in der Analyse des primären Endpunkts berücksichtigt. Von den 63 Patienten hatten 19 Patienten (30,2 %) vorher in der NIS BH29768 teilgenommen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend
14	Aufnahme/Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Aufnahme der Patienten für den aktuell vorliegenden Datenschnitt (05.10.2017) fand vom 20.07.2016 bis 10.05.2017 statt.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die HAVEN 2 (BH29992) ist noch laufend. Voraussichtliches Studienende ist Juli 2018.
a: nach CONSORT 2010.		

CONSORT-Flussdiagramm HAVEN 2 (BH29992) (130)

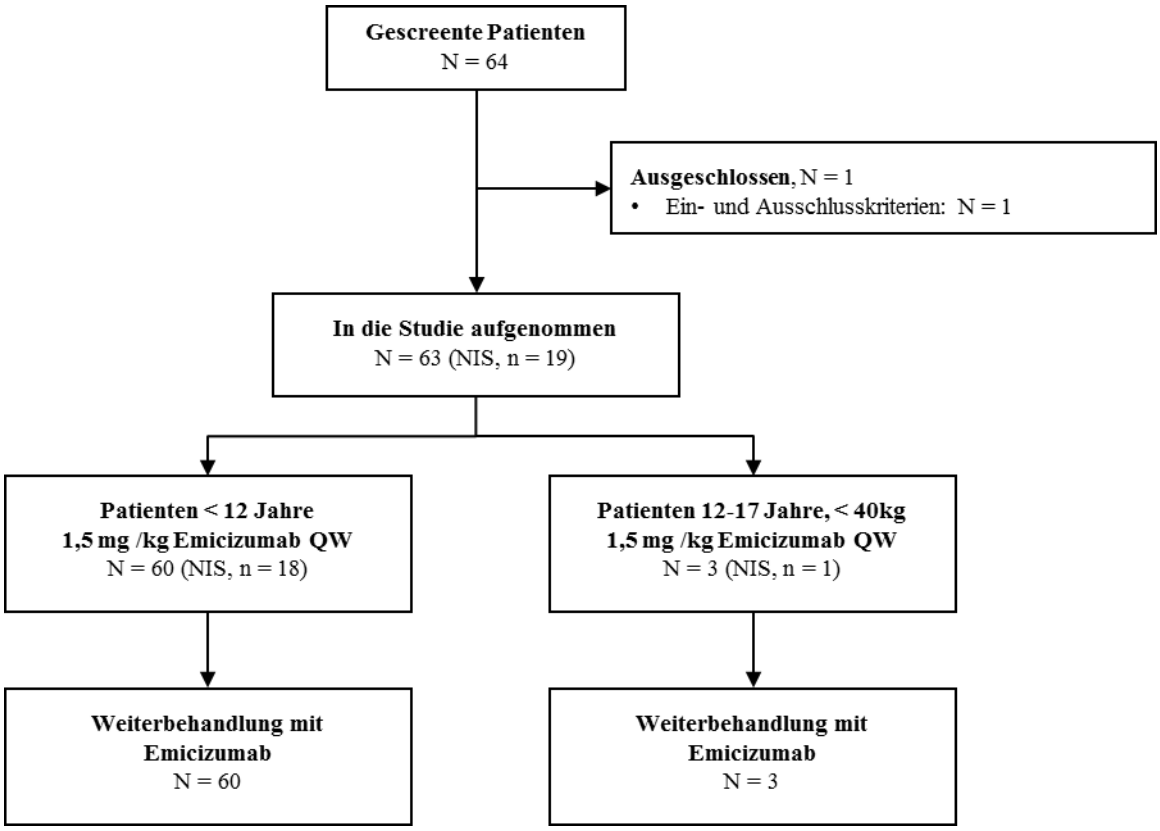


Tabelle 4-222 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BH29768

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der NIS BH29768 war die prospektive Erhebung von detaillierten, qualitativ hochwertigen Dokumentationen von Blutungen, deren Behandlungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bei Patienten mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper, die im Rahmen der Routineversorgung behandelt wurden. **Primäres Ziel:** Dokumentation der Anzahl und Art von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) unter ihrer aktuellen Standardtherapie und zur Schätzung der Blutungsrate. **Sekundäre Ziele:** • Dokumentation der Behandlung der Hämophilie A (prophylaktisch oder episodisch) bei betroffenen Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörper; • Sammlung von Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL; monatlich) sowie dem Gesundheitszustand (monatlich und zum Zeitpunkt einer Blutung) von Hämophilie A-Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörpern; • Informationsbeschaffung bzgl. Aspekten der Belastung der Betreuungsperson von Kindern < 12 Jahre; • Sammlung von Informationen zur Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) in Hämophilie A-Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörpern; **Statistische Hypothese** Es erfolgte kein Hypothesentest. Alle Analysen waren deskriptiv.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie BH29768 handelt es sich um eine multizentrische, internationale, NIS. Die Studie setzte sich aus folgenden Kohorten zusammen: **Kohorte A: Erwachsene und Jugendliche mit FVIII-Hemmkörpern** Episodische oder prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten für mindestens sechs Monate vor Studieneintritt; Dokumentation der Behandlung von Blutungen während der Studienlaufzeit (Wahl des Koagulationsmittels nach Ermessen des Prüfarztes; keine spezifischen Eingriffe im Prüfprotokoll definiert) **Kohorte B: Kinder mit FVIII-Hemmkörpern** Keine Intervention **Kohorte C: Erwachsene und Jugendliche ohne FVIII-Hemmkörper** Episodische oder prophylaktische Behandlung mit FVIII-Ersatztherapie für mindestens sechs Monate vor Studieneintritt; Dokumentation der Behandlung von Blutungen während der Studienlaufzeit (Wahl des Koagulationsmittels nach Ermessen des Prüfarztes; keine spezifischen Eingriffe im Prüfprotokoll definiert)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 27.02.2015 (Version 1) wurde einmal verändert. **Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 04.09.2015:** Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Ergänzung zweier zusätzlicher Kohorten (Kohorte B (Kinder < 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern), Kohorte C (Jugendliche und erwachsene Patienten ohne FVIII-Hemmkörper)), die im Anschluss in zwei Interventionsstudien mit Emicizumab eingeschlossen werden sollten (HAVEN 2, HAVEN 3); um prospektiv robuste Daten bzgl. Blutungsrate und gesundheitsbezogener Lebensqualität dieser Patienten über einen Zeitraum von ungefähr sechs Monaten zu sammeln, wurde die NIS um diese beiden Kohorten erweitert; • Änderung der Bezeichnung „mit FIII-Hemmkörpern“ zu „mit oder ohne FVIII-Hemmkörpern“ im gesamten Studienprotokoll; • Zusätzliche kleine Änderungen zur Verbesserung der Verständlichkeit und Konsistenz;
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: **Kohorte A – C (alle Patienten)** • Schriftliche Einverständniserklärung; • Bereitschaft und Fähigkeit, allen Aspekten des Prüfprotokolls zu entsprechen, einschließlich des Ausfüllens geeigneter Fragebögen mittels eines elektronischen Handgerätes; **Kohorte A: Jugendliche und erwachsene Patienten mit FVIII-Hemmkörpern** • Patienten ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; • Diagnose einer angeborenen Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentiertem hohem Hemmkörpertiter (≥ 5 BE); • Dokumentierte episodische oder prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten über die letzten 6 Monate; • Mindestens sechs Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate bei Patienten unter Bedarfsbehandlung oder zwei Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate bei Patienten unter prophylaktischer Behandlung mit Bypassing-Präparaten; **Kohorte B: Pädiatrische Patienten mit FVIII-Hemmkörpern** • Patienten < 12 Jahre; • Diagnose einer angeborenen Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentiertem hohem Hemmkörpertiter (≥ 5 BE); • Mindestens vier Blutungen (Patienten ≥ 2 und < 12 Jahre) innerhalb der letzten sechs Monate bzw. mindestens zwei Blutungen (Patienten <2 Jahre) innerhalb der letzten drei Monate; **Kohorte C: Jugendliche und erwachsene Patienten ohne FVIII-Hemmkörper** • Patienten ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; • Keine FVIII-Hemmkörper in der Krankheitsgeschichte (d. h. ≥ 0,6 BE/mL [oder ≥ 1,0 BE/mL nur für Labore mit einem niedrigeren Sensitivitäts-Cut-Off für einen FVIII-Hemmkörper- Nachweis von 1,0 BE/mL]);

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• FVIII-Exposition ≥ 150 Tage vor der Rekrutierung; • Diagnose einer angeborenen Hämophilie A und dokumentierter FVIII-Aktivität von < 1%; • Dokumentierte Behandlung mit FVIII (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe) für mindestens die letzten sechs Monate; • Mindestens fünf Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate bei Patienten unter Bedarfsbehandlung (bei Patienten unter Prophylaxe wurden keine Anforderungen bzgl. der Anzahl an Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate gestellt); <u>Ausschlusskriterien:</u> • Vorherige Behandlung mit Emicizumab; • Andere ererbte oder erworbene Blutgerinnungsstörung (keine Hämophilie A); • Andauernde (oder während der Studie geplante) ITI mit FVIII oder prophylaktische Behandlung mit FVIII bei Patienten mit aktuell vorhandenen FVIII-Hemmkörpern bzw. FVIII-Hemmkörpern in der Krankheitsgeschichte; • Bestehende Drogen- oder Alkoholabhängigkeit; • Vorherige oder begleitende thromboembolische Erkrankung, wie z. B. tiefe Venenthrombose oder Anzeichen einer thromboembolischen Erkrankung; • Frühere oder bestehende Autoimmun- oder Bindegewebserkrankung; • Eine Hypersensitivität in der Vergangenheit (in Zusammenhang mit Globulin-Zubereitungen); • Geplante Operation (mit Ausnahme kleiner Eingriffe wie Zahnextraktion oder Inzision und Drainage) während der Studienlaufzeit; • Klinisch signifikante Infektion beim Screening (aktive signifikante Infektion beim Screening) • Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von < 200 Zellen/µL (HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von ≥ 200 Zellen/µL war erlaubt); • Bestehende Erkrankung oder Behandlung, welche die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnte, oder was nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. Co-Prüfer ein unannehmbares Risiko für den Patienten dargestellt oder dazu führen könnte, dass der Patient für die Teilnahme an einer interventionellen Studie zur Untersuchung von Emicizumab nicht geeignet wäre; dazu zählt unzureichende hämatopoetische, hepatische oder renale Funktion (z. B. Thrombozytenzahl < 100.000 Zellen/µL, Hämoglobinlevel von < 8 g/dL (4,97 mmol/L), Gesamtbilirubin > 1,5-fach über dem ULN (ausschließlich Morbus Meulengracht), sowie AST und/oder ALT > 3-fach ULN; klinische Anzeichen oder bekannte Labor- oder radiologische Nachweise, die auf eine Zirrhose hinweisen, Serumkreatinin > 2,5-fach ULN und Kreatinin-Clearance < 30 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel) basierend auf Laboruntersuchungen bis zu sechs Monate vor Eintritt in die Studie;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt. Insgesamt nahmen 34 Prüfzentren in 12 Ländern teil: Australien (2), China (3), Costa Rica (1), Deutschland (1), Italien (2), Japan (6), Polen (4), Spanien (3), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (1), USA (9)

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nicht zutreffend da NIS.
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	Das primäre Ziel der Studie war es, Daten zu folgenden Variablen zu sammeln: • Datum und Zeitpunkt des Einsetzens einer Blutung zum Ableiten der Blutungsrate; • Ort, Art und Ursache einer Blutung (behandelte Blutungsepisoden, alle Blutungsepisoden (behandelt und unbehandelt), behandelte Spontanblutungsepisoden, behandelte traumatische Blutungsepisoden sowie behandelte Gelenkblutungsepisoden); Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht berücksichtigt. Ferner wurden im Rahmen der NIS Daten zu folgenden Variablen gesammelt: • Medikation zur Behandlung der Hämophilie A (Arzneimittel, Dosis, Applikationsstart, Behandlungszeitraum (Datum, Zeitpunkt), Verwendungszweck (übliche Prophylaxe-Dosis, einmalige („one-time“) Prophylaxe, Behandlung einer Blutung, Eingriff/Operation); • Kohorte A und Kohorte C: o Haem-A-QoL (Erwachsene ≥ 18 Jahre) o Haemo-QoL-SF (Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren) o EQ-5D-5L (Erwachsene, Jugendliche) • Kohorte B: o Haemo-QoL-SF (Kinder im Alter von 8 – 11 Jahren) o Adaptierter INHIB-QoL-Fragebogen einschließlich Aspekten zur Belastung von Eltern/Betreuungspersonen (Eltern von betroffenen Kindern im Alter von 0 – 11 Jahren) o Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (alle Kohorten). • Explorative Endpunkte: o Abwesenheit von Schule/Arbeitsplatz (in Tagen) o Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen **Datenerhebung:** Patienten wurde ein elektronisches Handgerät zur Verfügung gestellt. Sie wurden gebeten, täglich festzuhalten, ob eine Blutung auftrat oder es zu einer Einnahme von Medikamenten zur Kontrolle einer Blutung oder als Prophylaxe gekommen ist. Die Prüfärzte waren angehalten, die vom Patienten berichteten Informationen mittels eines Webportals monatlich zu überprüfen, um die Vollständigkeit und Richtigkeit der Angaben zu bestätigen. Mittels des elektronischen Handgeräts berichteten die Patienten monatlich Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Haem-A-QoL Fragebogen für Erwachsene ≥ 18 Jahre oder Haemo-QoL-SF für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 – 17 Jahren) und dem Gesundheitszustand

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		(EQ-5D-5L Fragebogen für Erwachsene/Jugendliche. Der EQ-5D-5L sollte zudem beim Auftreten einer Blutung ausgefüllt werden. In der Kohorte B haben alle Kinder (im Alter von 8 –11 Jahren) den Haemo-QoL-SF ausgefüllt; die pflegenden Angehörigen verwendeten den adaptierten INHIB-QoL-Fragebogen einschließlich Aspekten zur Belastung von Eltern/Betreuungspersonen. Zusätzlich wurden alle Patienten bzgl. ihrer Anwesenheit in der Tagesstätte/Schule und Fehltagen in der Arbeit befragt. **Erhebungszeitpunkte:** • Blutungsereignisse: Täglich • Gesundheitszustand (EQ-5D-5L): Monatlich (±3 Tage) • Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF: Monatlich (±3 Tage) • Laborparameter: Monatlich (±3 Tage) • Verträglichkeit: Monatlich oder öfter je nach Auftreten von UE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da alle Analysen dieser NIS deskriptiv sind, wurde keine statistische Fallzahlschätzung durchgeführt. Die Fallzahl wurde festgelegt basierend auf der ungefähren Anzahl an Patienten, die zur Durchführung einer geplanten Phase III-Studie in dieser Patientenpopulation benötigt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend (NIS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (NIS)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (NIS)

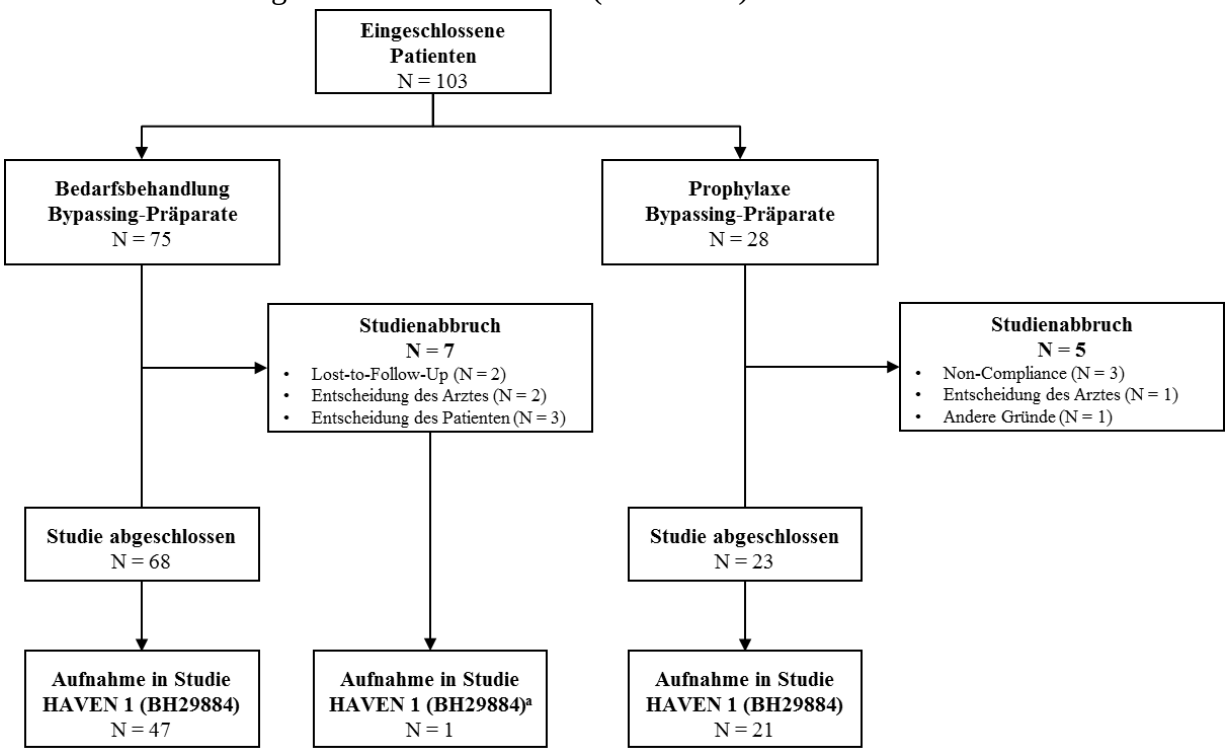
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend (NIS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten 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?	Die Studie BH29768 ist eine NIS. Patienten und Prüfärzte waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da NIS.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysepopulation für jede Kohorte bestand aus allen in die Studie aufgenommenen Patienten, für die Informationen zur Vorbehandlung verfügbar waren. Es fand kein Hypothesentest statt. Alle Analysen wurden als explorativ betrachtet mit deskriptivem Charakter. Für die vorliegende Studie wurde kein statistischer Analyseplan erstellt. **Primäre Wirksamkeitsanalyse** Zwei Methoden wurden verwendet, um die annualisierte Blutungsrate (annualized bleeding rate, ABR) zu ermitteln: Schätzung basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell (Modell-basierte ABR) und Berechnung mittels einer Formel (berechnete ABR), wie im Folgenden beschrieben: <u>Modell-basierte ABR:</u> Die Blutungsrate wurde mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells geschätzt, welches die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume berücksichtigte (d. h. den Zeitraum, den jeder Patient in der Studie verbrachte (Wirksamkeitsperiode)). Für die Blutungsraten der Patienten unter prophylaktischer bzw. episodischer Behandlung, sowie der gesamten Studienpopulation wurden die 95%igen KI angegeben. <u>Berechnete ABR:</u> Zusätzlich wurde die ABR mittels folgender Formel berechnet: *ABR = (Anzahl Blutungen / Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode) x 365.25* Die ABR wurden einschließlich der 95 %igen KI für den Mittelwert, Me-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		dian sowie Quartilabstand angegeben. Die Anzahl Blutungen und die ABR wurden zusätzlich in Kategorien dargestellt. Für die entsprechenden Anteilswerte wurden die 95 %igen Clopper-Pearson KI mit angegeben. Patientenlisten sowie zusammenfassende Statistiken für individuelle Blutungsratenwurden erstellt. Für die Berechnung der Blutungsrate wurden sowohl die Spontan- als auch die traumatischen Blutungsepisoden berücksichtigt, während Blutungsraten in Bezug auf Eingriffe/Operationen ausgeschlossen wurden. **Sekundäranalysen** Anzahl verabreichte Dosen und kumulative Dosis pro Arzneimittel Häufigkeitstabellen, zusammenfassende Statistik HRQoL-Fragebögen und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L) für Jugendliche/Erwachsene: Zusammenfassende Statistik, graphische Darstellung der Mittelwerte im Laufe der Zeit für jeden geplanten Erhebungszeitpunkt; Alle HRQoL-Analysen wurden für Jugendliche und Erwachsene separat durchgeführt, da für die entsprechenden Altersgruppen unterschiedliche Fragebögen verwendet wurden. Zusätzlich wurden für eine zusammenfassende Darstellung der geplanten und ungeplanten Erhebungen nach einer Blutung Box-Plots für den EQ-5D-5L Utility-Score und die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) erzeugt. Wurde der EQ-5D-5L-Fragebogen gemäß Protokoll am Tag einer Blutung ausgefüllt, so wurde dies in Zusammenhang mit der Blutung betrachtet. Das UK Crosswalk Value Set wurde zur Berechnung des Utility Index Scores verwendet. Dieser reicht von –0,594 bis 1, wobei Werte über eins für einen bestmöglichen Gesundheitszustand stehen. Verträglichkeit: Für Klassifizierungszwecke wurden Kommentare zu berichteten unerwünschten Ereignisse (UE) bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) des Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®, Version 19.0) zugeordnet. Die Anzahl an Patienten mit berichteten UEs sowie die Anzahl an berichteten UEs wurden nach MedDRA System Organ Class (SOC) und bevorzugten Begriffen tabelliert (separat je Behandlung pro Kohorte). UEs wurden zudem nach Schweregrad zusammengefasst. Nur Blutungen, die die Kriterien eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) erfüllten wurden als SUE im eCRF gelistet. Alle anderen Blutungen wurden nicht als UE berichtet. Weitere Daten, die mit dem elektronischen Handgerät erhoben wurden, wurden nicht als UE gelistet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die	**Kohorte A:** In Kohorte A wurden insgesamt 103 Patienten in die Analysepopulation eingeschlossen: 75 Patienten unter Bedarfsbehandlung und 28 Patienten unter Prophylaxe. Ein Patient wurde gescreent und unterzeichnete die

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Einverständniserklärung, trat jedoch vor Erhalt des elektronischen Handgerätes aus unbekanntem Grund aus der Studie aus. Dieser Patient wurde nicht in die Analysepopulation mit eingeschlossen, da keine Informationen zur Behandlung berichtet wurden. Drei Patienten, die während der Wirksamkeitsperiode von der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxe wechselten, wurden zum Zwecke der Datenanalyse der Bedarfsbehandlungsgruppe zugeordnet. **Kohorte B:** In Kohorte B wurden insgesamt 24 Patienten eingeschlossen: 10 Patienten unter Bedarfsbehandlung und 14 Patienten unter Prophylaxe. Alle Patienten wurden in die Analysepopulation aufgenommen. Keine Patienten wurden von der Studie frühzeitig ausgeschlossen; alle Patienten haben die Studie abgeschlossen. Ein Patient (10,0 %) unter Bedarfsbehandlung und zehn Patienten (71,4 %) unter Prophylaxe sind nach Studienabschluss (zum Zeitpunkt des Cut-Off-Datums) in HAVEN 2 (BH29992) eingeschlossen worden, während 13 Patienten in der NIS verblieben.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	**Kohorte A:** Sieben Patienten (9,3 %) unter Bedarfsbehandlung und fünf Patienten (17,9 %) unter Prophylaxe haben die Studie vorzeitig abgebrochen. Gründe dafür waren: • Nichteinhalten der Studienabläufe: n = 3 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 3 • Entscheidung des Patienten: n = 3 • Lost-to-Follow-up: n = 2 • Andere Gründe: n = 1 **Kohorte B:** Keine Patienten sind vorzeitig verloren gegangen und ausgeschlossen worden.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten in die Studie: 26.05.2015 Klinischer Datenschnitt : 27.06.2017 Beobachtungsdauer: mindestens 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

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

CONSORT-Flussdiagramm Studie BH29768 (Kohorte A)



CONSORT-Flussdiagramm Studie BH29768 (Kohorte B)

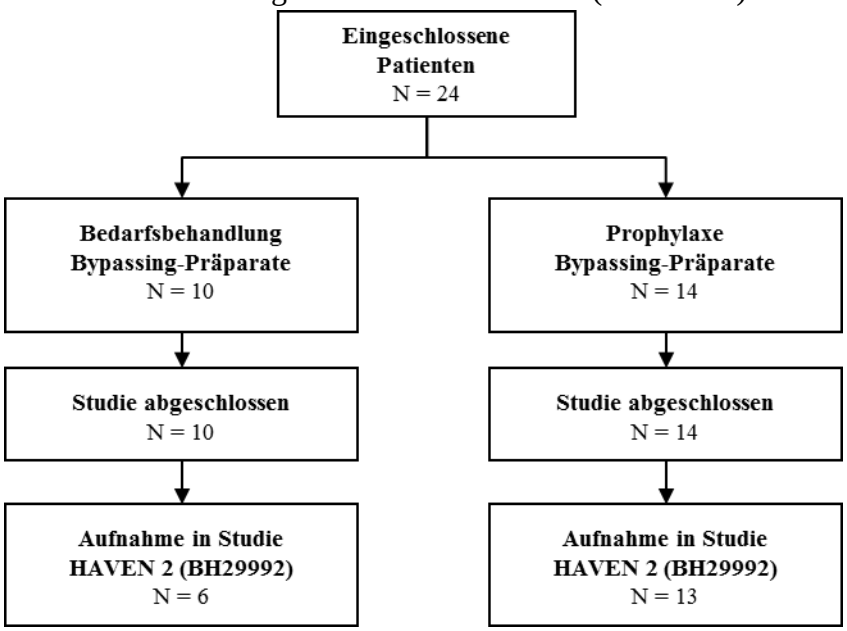


Tabelle 4-223 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie Pro-FEIBA

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Signifikante Reduktion relevanter Blutungsepisoden während der Prophylaxe-Therapie (sechs Monate) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (sechs Monate) in Patienten, die beide Behandlungsperioden durchlaufen haben. **Sekundäre Ziele:** • Unerwünschte Ereignisse • Relevante Blutungen (die eine Behandlung erforderten) o Anzahl Gelenkblutungen o Anzahl Zielgelenkblutungen o Anzahl Blutungen in anderen anatomischen Lokalisationen (intramuskulär, Weichgewebe, etc.) • Veränderung des FVIII-Hemmkörpertiters • Unterschiede in Bezug auf die Behandlungssequenz der Studienarme • Laboranzeichen für Thrombogenität • Gesamtverbrauch an Faktorpräparaten • Pharmakoökonomische Parameter o Gesamtzahl Fehltage in Schule/Beruf o Fehltage in Schule/Beruf aufgrund von Blutungsereignissen oder Blutungskomplikationen o Häufigkeit von Hospitalisierungen sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Blutungskomplikationen, Venenkatheter, etc. o Einnahme von Schmerzmitteln (Analgetika) o Direkte Kosten der Ersatztherapie o Kosten für Hospitalisierung und Nachuntersuchungen o Kosten chirurgischer Eingriffe o Kosteneffektivität angegeben als Kosten pro vermiedene Blutung o Kosten-Nutzwert-Verhältnis • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Klinischer Zusammenhang mit Messergebnissen des Thrombin Generation Assay (TGA) • Verträglichkeit **Statistische Hypothese** Die statistische Null-Hypothese für den primären Endpunkt (Anzahl relevanter Blutungen) wurden folgendermaßen definiert: kein Unterschied im Mittelwert der Anzahl relevanter Blutungen bei Patienten unter einer prophylaktischen Behandlung und unter Bedarfsbehandlung.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie Pro-FEIBA handelt es sich um eine prospektive, multizentrische, internationale, randomisierte klinische Studie im Cross-Over-Design. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf eine der beiden Behandlungssequenzen randomisiert: 1. Sechs Monate Prophylaxe (Prophylaxe-Periode), gefolgt von sechs Monaten Bedarfsbehandlung (Bedarfsbehandlungsperiode) 2. Sechs Monate Bedarfsbehandlung gefolgt von sechs Monaten Prophylaxe

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien: • Patienten (≥ 24 Monate) mit Hämophilie A aller Schweregrade; • Dokumentierter hoher Hemmkörpertiter (> 5 BE) in der Anamnese; • Derzeitige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (PCC, aPCC (FEIBA NF) oder rFVIIa) zur Behandlung von Blutungen; • Geeigneter venöser Zugang • ≥ 6 relevante Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate vor Studienbeginn, die eine Behandlung mit Bypassing-Präparaten notwendig machte; • Sachkunde bezüglich der Behandlung zu Hause und der Infusions-Therapie; • HCV-negativ, nachgewiesen durch einen Antikörper-Test oder PCR; Bei HCV-positiv: stabile Erkrankung; • HIV-negativ; Wenn HIV-positiv: stabile Erkrankung (bei einer Anti-HIV-Medikation muss der Patient seit über einem Monat ein gleichbleibendes Behandlungs-Regime erhalten); • Fähigkeit des Patienten oder der Familie (für Minderjährige) die schriftliche Einverständniserklärung zu unterschreiben; Ausschlusskriterien: • Begleitende ITI-Therapie; • Derzeitige Routineprophylaxe mit Bypassing-Präparaten zur Vermeidung von Blutungen; • Patienten mit klinisch symptomatischer Lebererkrankung (z. B. Zirrhose, Bluthochdruck im Pfortaderkreislauf, Aszites, Prothrombinzeit von ≥ 5 Sekunden über dem Normwert); • Thrombozytenzahl < 100.000; • Eine geplante Operation in einem Zeitraum von 12 Monaten; • Schlechter venöser Zugang; • Gleichzeitige Einnahme einer anderen Prüfmedikation, oder Einnahme eines solchen Produkts einen Monat vor Studienbeginn; • Bei HCV-Patienten: geplante Einnahme eines pegylierten Alpha-Inferons mit oder ohne Ribavirin (Patienten, die diese Medikation zum Zeitpunkt des Screenings bereits ≥ 30 Tage einnahmen, konnten in die Studie aufgenommen werden); • Bei HIV-Patienten: geplante Einnahme eines Proteaseinhibitors (Patienten, die diese Medikation zum Zeitpunkt des Screenings bereits ≥ 30 Tage einnahmen, konnten in die Studie aufgenommen werden);
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Tulane University School of Medicine durchgeführt und von Baxter Bioscience gesponsort. Die Studie begann im Juni 2003 mit der Aufnahme des ersten Patienten und endete im Dezember 2009 (abschließende Datenerhebung für den primären Endpunkt). Insgesamt nahmen 16 Studienzentren in Europa und den USA teil.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Die Studienteilnehmer wurden nach Einschluss in die Studie auf eine der beiden Behandlungssequenzen randomisiert: 1. Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF; Dosis 85 IE/kg ± 15 %) wöchentlich an drei nicht aufeinanderfolgenden Tagen über einen Zeitraum von sechs Monaten, gefolgt von einer Bedarfsbehandlung mit aPCC über einen Zeitraum von sechs Monaten; 2. Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF; Dosis 85 IE/kg ± 15 %) beim Auftreten von Blutungsepisoden über einen Zeitraum von sechs Monaten, gefolgt von einer Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF; Dosis 85 IE/kg ± 15 %) über einen Zeitraum von sechs Monaten; Zwischen den Behandlungssequenzen war eine dreimonatige Washout-Phase geplant, in der die Patienten eine Bedarfsbehandlung im Falle einer Blutung erhielten. <u>Bedarfsbehandlungsperiode:</u> Blutungsepisoden, die während der Studienlaufzeit auftraten, wurden mit aPCC (FEIBA NF) in der gewohnten Dosis und Dosierungsintervall behandelt. Eine Zieldosis von 85 IE/kg ± 15 % (72 – 98 IE/kg) wurde empfohlen. Einzelne Blutungsepisoden, die nicht mit dem auf den Patienten abgestimmten Behandlungsregime kontrolliert werden konnten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes mit alternativen Therapien, einschließlich der Verabreichung von rFVIIa, behandelt werden. <u>Prophylaxe-Periode:</u> aPCC (FEIBA NF) wurde in einer Dosis von 85 IE/kg ± 15 % (72 – 98 IE/kg) an drei nicht aufeinanderfolgenden Tagen (z. B. Montag, Mittwoch, Freitag) verabreicht. Aufgrund unterschiedlicher Größen der Durchstechflaschen kann die tatsächliche Prophylaxe-Dosis um bis zu 15 % variieren. Es wurde empfohlen, Infusionen morgens zu verabreichen. Beim Auftreten einer Blutung wurde eine Bedarfsbehandlung gemäß der oben beschriebenen Behandlungsrichtlinie für die Bedarfsbehandlung durchgeführt. In dem unwahrscheinlichen Fall, dass eine Blutung innerhalb von sechs Stunden nach Einnahme der Prophylaxe-Dosis auftrat, wurde der Patient angewiesen, vor Behandlung der Blutung mindestens sechs Stunden nach Dosisverabreichung zu warten. Sollte innerhalb von 12 Stunden vor der nächsten geplanten Prophylaxe-Dosis eine Blutung auftreten und behandelt werde, so wurde die geplante Prophylaxe-Infusion um 12 Stunden nach der letzten Bedarfsbehandlung verschoben. Alle nachfolgenden Prophylaxe-Verabreichungen erfolgten nach Plan. Das Bypassing-Präparat wurde über einen peripheren venösen Zugang injiziert. Falls die Injektion über einen zentralen Venenkatheter verabreicht werden sollte, so musste dieser vor Aufnahme in die Studie eingesetzt werden. Alle Patienten wurden vor Studienbeginn in die ordnungsgemäße Lagerung, Zubereitung und Anwendung von aPCC (FEIBA NF) eingewiesen. Ausreichende Mengen der Prüfmedikation sowie Hilfsmittel zur Verabreichung wurden den Studienteilnehmern zur Verfügung gestellt.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergeb-	**Primäres Zielkriterium:** Signifikante Reduktion relevanter Blutungsepisoden während der Prophylaxe-Therapie (sechs Monate) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung (sechs Monate) in Patienten, die beide Behandlungsperioden durchlaufen haben.

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	nisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Sekundäre Zielkriterien:** • Unerwünschte Ereignisse • Relevante Blutungen (die eine Behandlung erforderten) o Anzahl Gelenkblutungen o Anzahl Zielgelenkblutungen o Anzahl Blutungen in anderen anatomischen Lokalisationen (intramuskulär, Weichgewebe, etc.) • Veränderung des FVIII-Hemmkörpertiters • Unterschiede in Bezug auf die Behandlungssequenz der Studienarme • Laboranzeichen für Thrombogenität • Gesamtverbrauch an Faktorpräparaten • Pharmakoökonomische Parameter o Gesamtzahl Fehltage in Schule/Beruf o Fehltage in Schule/Beruf aufgrund von Blutungsereignissen oder Blutungskomplikationen o Häufigkeit von Hospitalisierungen sowie Dauer des Krankenhausaufenthaltes aufgrund von Blutungskomplikationen, Venenkatheter, etc. o Einnahme von Schmerzmitteln (Analgetika) o Direkte Kosten der Ersatztherapie o Kosten für Hospitalisierung und Nachuntersuchungen o Kosten chirurgischer Eingriffe o Kosteneffektivität angegeben als Kosten pro vermiedene Blutung o Kosten-Nutzwert-Verhältnis • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Klinischer Zusammenhang mit Messergebnissen des Thrombin Generation Assay (TGA) • Verträglichkeit **Datenerhebung:** Die Studienteilnehmer bzw. Betreuungspersonen führten ein Studienprotokoll, in dem jede Verabreichung der Studienmedikation notiert wurde. Zudem wurden Angaben zu jeder aufgetretenen Blutungsepisode einschließlich des Datums und des Zeitpunkts des Auftretens, anatomische Lokalisation, Dosis und Chargennummer des verabreichten Bypassing-Präparats sowie Fehltage in Schule/Beruf aufgrund einer Blutung berichtet. **Erhebungszeitpunkte:** • Blutungsereignisse: Keine Angaben • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (EQ-5D, VAS, SF-36): Monat 6, Monat 9, Monat 15 • TGA: Zum Zeitpunkt der ersten Prophylaxe-Infusion, Monat 9 • Laborparameter: Zum Zeitpunkt der ersten Prophylaxe-Infusion, Monat 3, Monat 6, Monat 9, Monat 12, Monat 15 • Verträglichkeit: Zum Zeitpunkt der ersten Prophylaxe-Infusion, Monat 3, Monat 6, Monat 9, Monat 12, Monat 15
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, insgesamt 42 Patienten in die Studie aufzunehmen (21 Patienten in jede der zwei Behandlungssequenz-Gruppen). Eine absolute Drop-

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Out-Rate von 14 % wurde angenommen. Daher betrug die erwartete Anzahl auswertbarer Patienten nach einem Behandlungsjahr 36 (18 Patienten pro Behandlungssequenz-Gruppe). Dies liefert eine Power von ungefähr 80 %, um einen Unterschied von 50 % in der Blutungsrate bei einem Signifikanzniveau von 5 % nachzuweisen.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Patienten, die schwerwiegende interkurrente Krankheiten entwickelten, die die Durchführung der Studie gefährden könnten, konnten nach Ermessen des Prüfarztes von der Studie ausgeschlossen werden. Patienten, bei denen große chirurgische Eingriffe erforderlich waren, brachen die Studie ab, wurden jedoch in die ITT-Population sowie in die Analyse der Verträglichkeit eingeschlossen.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Patienten wurden über eine Telefonzentrale zufällig einer der beiden Behandlungssequenzen zugeteilt.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Keine Angaben
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	
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?	Keine Angaben
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 Studie Pro-FEIBA ist eine offene Studie. Patienten und Prüfärzte waren nicht verblindet.

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>die Verblindung vorgenommen?</td><td></td></tr>
<tr><td>11b</td><td>Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen</td><td>Nicht zutreffend da offenes Studiendesign.</td></tr>
<tr><td>12</td><td>Statistische Methoden</td><td></td></tr>
<tr><td>12a</td><td>Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien</td><td>Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts schloss alle Patienten ein, die beide Behandlungsperioden (Prophylaxe und Bedarfsbehandlung) durchlaufen sind (Per-Protocol-Population). Um Selektionsverzerrungen in der Per-Protocol-Population auszuschließen, wurden monatliche Blutungsraten für alle Patienten bestimmt, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben (ITT-Population). Die Verträglichkeit wurde in allen Patienten untersucht, die mit mindestens einer Dosis der Studienmedikation behandelt wurden.

Der Wilcoxon-Signed-Rank-Test wurde zum Vergleich der Häufigkeit der Blutungsepisoden zwischen den Prophylaxe- und Bedarfsbehandlungsperioden verwendet. Der Mann-Whitney-U-Test wurde zur Bestimmung des Effekts der Behandlungsabfolge (zuerst Prophylaxe vs. zuerst Bedarfsbehandlung) auf die Häufigkeit von Blutungsepisoden herangezogen. Ein Carry-Over-Effekt wurde definiert als statistisch signifikanter Unterschied in der Wirkung der Prophylaxe zwischen den beiden Kohorten. Im Falle unzureichender Stichprobengröße für den statistischen Test, wurde ein exakter Test des Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ein zweiseitiges Alpha-Niveau (Typ-I-Fehlerrate) von weniger als 0,05 wurde zur Angabe der statistischen Signifikanz verwendet. Für die Analyse mehrerer sekundärer Endpunkte wurde keine Anpassung des Alpha-Niveaus vorgenommen.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Unterschiede in der Häufigkeit von Blutungsereignissen zwischen den beiden Behandlungsverläufen (Prophylaxe – Bedarfsbehandlung vs. Bedarfsbehandlung – Prophylaxe) wurden in Patientensubgruppen (Alter $< / \geq 21$ Jahre, BMI < 25 und ≥ 25) mittels ANOVA (oder Kruskall-Wallis-Test) untersucht.
Gegebenenfalls sollten Studienzentrum-spezifische Analysen sowie Analysen für Subgruppen prognostischer Faktoren durchgeführt werden (insbesondere solche mit Relevanz für die sekundären Endpunkte).</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>Insgesamt wurden 34 Patienten randomisiert. Ein Patient zog vor Einnahme der Studienmedikation die Einverständniserklärung zurück. Die ITT-Population umfasste 33 Patienten, von denen sieben die Studie nicht abschlossen (Gründe pro Studienarm siehe Item 13b). Sechsundzwanzig Patienten schlossen beide Studienperioden ab und wurden in die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts eingeschlossen (Per-Protocol-Population). Von den 26 Patienten, die „per protocol“ analysiert werden konnten, wurden 14 in die Behandlungsgruppe randomisiert, die zuerst mit einer Prophylaxe startete und 12 Patienten in die Behandlungsgruppe, die mit der Bedarfsbehandlung begannen.
<table>
<tr><th>Behandlungsgruppe:</th><th>a)</th><th>b)</th><th>c)</th></tr>
</table>
</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td>primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td><td>
<table>
<tr><td>Prophylaxe – Bedarfsbehandlung</td><td>17</td><td>17</td><td>14</td></tr>
<tr><td>Bedarfsbehandlung – Prophylaxe</td><td>17</td><td>16</td><td>12</td></tr>
<tr><td colspan="4">a) Randomisierte Patienten; b) Patienten, die die geplante Behandlung erhalten haben; c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td></tr>
</table>
</td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Insgesamt wurden in der Pro-FEIBA-Studie acht Patienten nach Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen oder haben diese nicht per Protokoll abgeschlossen. Gründe hierfür waren:
Prophylaxe – Bedarfsbehandlung (n = 3)
• Einverständniserklärung zurückgezogen: n = 1
• Lost-to-Follow-Up: n = 1
• Todesfall: n = 1
Bedarfsbehandlung – Prophylaxe (n = 5)
• Studienabbruch vor Behandlungsbeginn (keine Angabe von Gründen): n = 1
• Einverständniserklärung zurückgezogen: n = 2
• Todesfall: n = 1
• Allergische Reaktion: n = 1</td></tr>
<tr><td>14</td><td>Aufnahme / Rekrutierung</td><td></td></tr>
<tr><td>14a</td><td>Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung</td><td>Die Rekrutierung der Patienten fand zwischen November 2003 und September 2008 statt.</td></tr>
<tr><td>14b</td><td>Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde</td><td>Keine Angaben</td></tr>
<tr><td colspan="3">a: nach CONSORT 2010.</td></tr>
</table>

CONSORT-Flussdiagramm Studie Pro-FEIBA

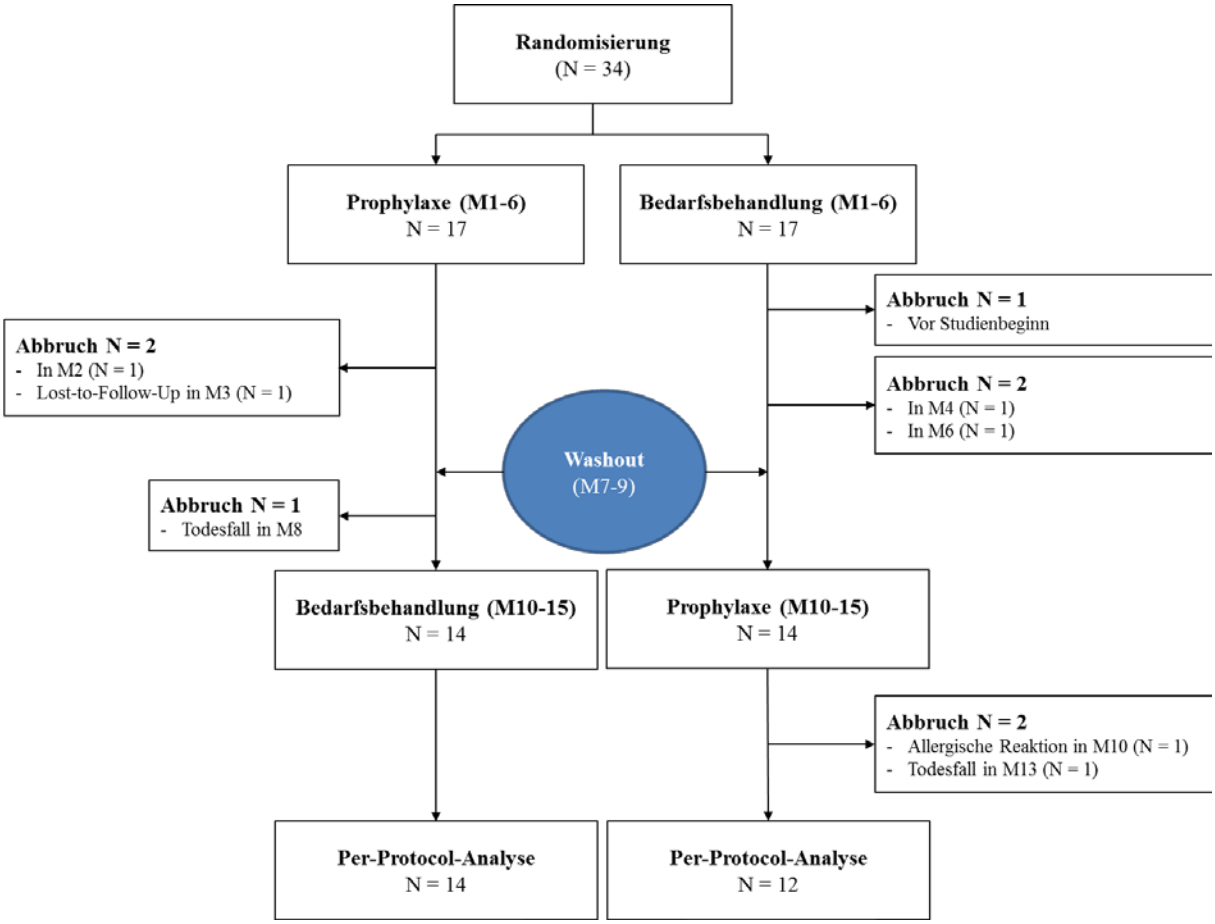


Tabelle 4-224 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie PROOF

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	**Primäres Ziel:** Reduktion der ABR zwischen Patienten unter Prophylaxe und Patienten unter Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tagen; **Sekundäre Ziele:** Anzahl Blutungsepisoden in Gelenken, Zielgelenken, sowie anderen anatomischen Lokalisationen; Auftreten neuer Zielgelenke; Schmerz; Beweglichkeit der Gelenke; hämostatische Wirksamkeit; gesamter Verbrauch an aPCC (FEIBA NF) und Anzahl benötigter Infusionen zur Behandlung von Blutungsepisoden; pharmakoökonomische Endpunkte; gesundheitsbezogene Lebensqualität; Verträglichkeit. **Statistische Hypothese** Keine Anhaben
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie PROOF handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene Studie der Phase III im Parallelgruppendesign. Patienten wurden im Verhältnis 1:1 in die folgenden Arme randomisiert: • Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) (n = 19) • Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) (n = 17)
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Keine Angaben
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung des Patienten oder eines gesetzlich ermächtigten Vertreters; • Patienten im Alter von ≥ 4 und ≤ 65 Jahren; • Karnofsky-Leistungsstatus von ≥ 60 • Patienten mit Hämophilie A oder B aller Schweregrade, mit einem dokumentierten hohen Hemmkörpertiter (> BE) über einen Zeitraum von mindesten 12 Monaten; oder Patienten mit niedrigem Hemmkörpertiter (≤ 5 BE) und keinem Ansprechen (refraktär) auf eine Hochdosis FVIII- oder FIX-Therapie; • Aktuelle Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten (aPCC (FEIBA NF) oder rFVIIa); • Ausreichender Venenzugang, mit oder ohne zentralem Venenkatheter; • ≥ 12 Blutungsepisoden in den letzten 12 Monaten vor Studieneintritt; • Fachgerechte Behandlung zu Hause und Infusionstherapie; • HCV-negativ (nachgewiesen durch einen Antikörper-Test oder Polymerasekettenreaktion (PCR)) oder HCV-positiv mit stabiler Erkrankung;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• HIV-negativ; wenn HIV-positiv: stabile Erkrankung (stabile CD4-Zellzahl (> 200 Zellen/m^3)) beim Screening; • Weibliche Teilnehmer im gebärfähigen Alter: negativer Serum-Schwangerschaftstest und Zustimmung zur Anwendung angemessener Maßnahmen zur Geburtenkontrolle während der Studienlaufzeit; <u>Ausschlusskritieren:</u> • Begleitende ITI-Therapie; • Derzeitige Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen; • Patienten mit symptomatischer Lebererkrankung (z. B. Zirrhose (bestätigt durch Leberbiopsie), Bluthochdruck im Pfortaderkreislauf; Aszites, Prothrombinzeit von fünf Sekunden über dem Normwert; • Thrombozytenzahl < 100.000 mL^{-1}; • Eine geplante Operation im Rahmen der Studienlaufzeit; • Aktuelle Teilnahme an einer anderen klinischen Studie sowie Einnahme/Anwendung einer anderen Prüfmedikation/Medizinprodukt innerhalb der letzten 30 Tage vor Studieneintritt; • Bei HCV-Patienten: geplante Einnahme eines pegylierten oder nicht-pegylierten Alpha-Interferon mit oder ohne Ribavirin (Patienten, die diese Medikation zum Zeitpunkt des Screenings über einen geplanten Behandlungszeitraum von 30 Tagen einnahmen, konnten in die Studie aufgenommen werden); • Bei HIV-Patienten: geplante Einnahme eines Proteaseinhibitors (Patienten, die diese Medikation zum Zeitpunkt des Screenings über einen geplanten Behandlungszeitraum von 30 Tagen einnahmen, konnten in die Studie aufgenommen werden); • Klinisch signifikant erhöhtes D-Dimer-Level im Vergleich zur historischen Baseline und/oder verbunden mit einer chronischen Lebererkrankung oder einem klinisch nachweisbaren thromboembolischen Ereignis; • Bekannte Hypersensitivität gegenüber aPCC (FEIBA NF); • Einnahme systemischer immunmodulierender Arzneimittel; • Thromboembolische Ereignisse in der Krankheitsgeschichte: akuter Herzinfarkt, tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie; • Diagnose einer fortgeschrittenen Atherosklerose, eines Tumors und/oder anderer Erkrankungen, die das Risiko thromboembolischer Komplikationen erhöhen; • Klinisch signifikante medizinische, psychiatrische oder kognitive Krankheit oder Konsum von Freizeitdrogen/Alkohol, was nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit oder Compliance des Patienten beeinträchtigen kann;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Firma Baxalta US Inc. durchgeführt. Insgesamt nahmen 17 Prüfzentren in zehn Ländern teil: Brasilien (1), Bulgarien (1), Japan (2), Kroatien (1), Neuseeland (1), Polen (2), Rumänien (2), Russland (3), Ukraine (1), USA (2)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	• Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) Die Dosierung wurde abhängig von der Art der zu behandelnden Blutungsepisode gewählt und unterlag dem Ermessen des Prüfarztes; die Verabreichung von aPCC (FEIBA NF) erfolgte intravenös;

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		• Prophylaxe mit aPCC (FEIBA NF) 85 ± 15 E/kg (70 – 100 E/kg) intravenös jeden zweiten Tag;
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	**Primäres Zielkriterium** Reduktion der ABR zwischen Patienten unter Prophylaxe und Patienten unter Bedarfsbehandlung mit aPCC (FEIBA NF) über einen Zeitraum von 12 Monaten ± 14 Tagen **Sekundäre Zielkriterien** • ABR pro Behandlungsarm, Blutungsursache und Blutungsart; • ABR für neue aufgetretene Zielgelenke (Knöchel, Knie, Ellbogen und/oder Hüfte mit ≥ vier Blutungen innerhalb von sechs Monaten); • Anzahl neu aufgetretener Zielgelenke; • Schmerz durch Blutungen (Visual Analog Scale, VAS); • Beweglichkeit der Gelenke; • Messung der hämostatische Wirksamkeit der Behandlung von Blutungsepisoden sechs bzw. 24 Stunden nach der Infusion; • Gesamter aPCC (FEIBA NF)-Verbrauch sowie Anzahl benötigter Infusion zur Behandlung einer Blutungsepisode; • Auffällige Ergebnisse folgender Tests: - Partielle Thromboplastinzeit - D-Dimer - Fibrinogen - Fibrinspaltprodukte - Prothrombin-Fragment F 1.2 - Prothrombinzeit - Thrombin-Antithrombin III • Virale Infektionsserologie (Hepatitis A-Virus Antikörper (HAV Ab), Hepatitis B-Virus Core Antibody (HBcAb), Hepatitis B Virus Surface Antibody (HBsAb), Hepatitis B Virus Surface Antigen (HBsAg), Hepatitis C-Virus; HIV-1/2 Antikörper, Parvovirus B19 IgG/IgM Antikörper); • Pharmakoökonomie (Angaben pro Jahr): - Fehltage in Schule/Beruf aufgrund von Blutungsereignissen - Hospitalisierung aufgrund von Blutungen - Hospitalisierung aufgrund des Venenkatheters - Notfallversorgung (in Tagen) - Arztbesuche - Dauer der Hospitalisierung aufgrund eines Blutungsereignisses - Dauer der Hospitalisierung aufgrund des Venenkatheters - Gesamtzahl an Fehltagen in Schule/Beruf • Gesundheitsbezogene Lebensqualität: - EQ-5D Index-Score - Haem-A-QoL-Fragebogen für Patienten ≥ 16 Jahre - Haemo-QoL-Fragebogen für Patienten < 16 Jahre (vom Patienten

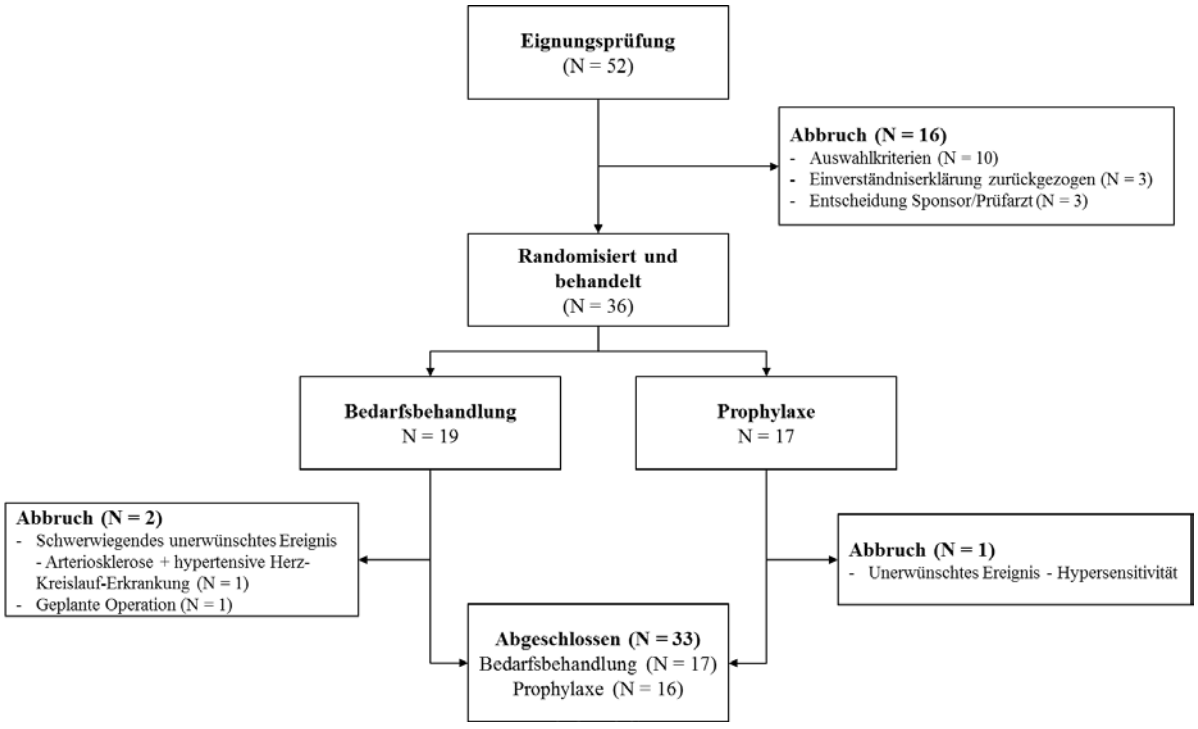
Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		und von der Betreuungsperson ausgefüllt) - Visual Analog Scale (VAS) zur Messung von Schmerz bei Erwachsenen und Jugendlichen ≥ 12 Jahre sowie Kindern < 12 Jahre • Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse, thromboembolische Ereignisse); • Absolute Veränderung des FVIII-Hemmkörpertiters; **Datenerhebung:** Die Beschreibung von Blutungsepisoden (einschließlich Ätiologie, Schweregrad und Lokalisation), pharmakoökonomische Daten, unerwünschte Ereignisse (UE) und Details zur aPCC (FEIBA NF)-Verabreichung wurden in Patiententagebüchern festgehalten und vom Prüfarzt verifiziert. Eine Blutungsepisode umfasste ggf. mehr als ein Gelenk oder eine andere anatomische Lokalisation. Die hämostatische Wirksamkeit wurden anhand der Anzahl an Infusionen untersucht, die zur Behandlung einer Blutungsepisode benötigt wurden sowie anhand der Einschätzung des Patienten gemessen an einer vierstufigen Ordinalskala (ausgezeichnet, gut, mittelmäßig, keine); Die Beweglichkeit der Gelenke sowie klinische Tests wurden zum Zeitpunkt des Screenings, nach sechs Monaten sowie zum Studienende untersucht bzw. durchgeführt. FVIII-/FIX-Hemmkörpertestung, komplettes Blutbild, und Gerinnungstests wurden alle drei Monate durchgeführt. Klinisch signifikante, auffällige Werte wurden als unerwünschte Ereignisse gelistet. Virale serologische Untersuchungen zu HIV Typ 1 und Typ 2, Hepatitis A-Virus, Hepatitis B-Virus, Hepatitis C-Virus und Parvovirus B19 erfolgten bei Screening sowie zum Studienende. Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität fanden zum Zeitpunkt des Screenings, nach 6 Monaten sowie zum Studienende statt und wurden mittels des EQ-5D, Haem-A-QoL, Haemo-QoL sowie der visuellen Analogskala zur allgemeinen Beurteilung von Schmerz erhoben. **Erhebungszeitpunkte:** • Blutungsereignisse: Keine Angaben • Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS): Baseline, nach sechs Monaten und zum Studienende • Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haem-A-QoL): Baseline, nach sechs Monaten sowie bei Studienende • Verträglichkeit: Keine Angaben
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Keine Angaben
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Bei der Fallzahlberechnung wurde für eine Anzahl von 30 Patienten (15 pro Arm) eine Power von mehr als 80 % errechnet, um eine Reduktion der ABR um 50 % bei der Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung festzustellen. Um eine Drop-Out-Rate von 12 % zu berücksichtigen, wurden mindestens 34 Patienten zur Randomisierung eingeplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen	Keine Angaben

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
	vorzeitigen Studienabbruch	
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Keine Angaben
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es erfolgte eine zentral gesteuerte Blockrandomisierung, stratifiziert nach geographischer Region.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Keine Angaben
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?	Keine Angaben
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?	Die PROOF-Studie ist eine offene Phase III- Studie. Patienten und Prüfärzte waren demnach nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend da offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Wirksamkeitsendpunkte wurden mittels zwei Analysesets untersucht: • ITT; Alle randomisierten Patienten • Per-Protocol (PP); Alle Patienten, die die Behandlungsperiode mit einer Adhärenz (Dosis und Frequenz) von ≥ 80 % abgeschlossen hatten; **Annualisierte Blutungsrate (ABR)** Die ABR wurde unter Verwendung der Quadratwurzel der beobachteten

<table>
<tr><th>Item[a]</th><th>Charakteristikum</th><th>Studieninformation</th></tr>
<tr><td></td><td></td><td>Blutungsepisoden (X = Blutungen pro Jahr), X‘ = X + 0,5 transformiert, um die Varianz zu stabilisieren und der Normalverteilungsannahme des verwendeten t-Tests gerechnet zu werden. Für die Durchführung statistischer Tests sowie zur Generation von p-Werten (zwei Stichproben, zweiseitiger t-Test mit einem Signifikanzniveau von 5 %) wurde der Unterschied in den Mittelwerten der transformierten ABR verwendet. Zur weiteren Untersuchung von Unterschieden zwischen den Blutungsraten der verschiedenen Behandlungsregime wurde ein negativ-binomiales gemischtes Modell verwendet mit der Anzahl an Blutungsepisoden als abhängige Variable, dem Logarithmus der Zeit als Offset-Variable und der Behandlung als unabhängiger Variable. Ein wiederholter Effekt über die Zeit wurde im Modell berücksichtigt, da jeder Patient mehrere Beobachtungen während des Behandlungszeitraums beitrug.
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte
Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte wurden für alle Patienten mit mindestens einer behandelten Blutungsepisode weitestgehend deskriptiv beschrieben. Zudem wurden die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die Schmerzuntersuchungen deskriptiv zwischen den Armen verglichen. Hierfür wurden alle randomisierten Patienten eingeschlossen. Verträglichkeitsendpunkte wurden deskriptiv für alle Patienten, die mindestens eine Dosis aPCC (FEIBA NF) erhalten hatten, verglichen.</td></tr>
<tr><td>12b</td><td>Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen</td><td>Keine Angaben</td></tr>
<tr><td colspan="3">Resultate</td></tr>
<tr><td>13</td><td>Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)</td><td>Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.</td></tr>
<tr><td>13a</td><td>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</td><td>Insgesamt wurden 52 Patienten für die Studie gescreent. Zehn dieser Patienten erfüllten die Einschlusskriterien nicht, während weitere sechs Patienten vor Randomisierung aus der Studie austraten (zwei auf Anordnung des Prüfarztes, drei zogen die Einverständniserklärung zurück, sowie ein weiterer, der vom Prüfarzt auf eine Prophylaxe umgestellt wurde). Daher wurden weltweit letztendlich 36 geeignete Patienten mit Hämophilie A oder B und FVIII-Hemmkörpern, die zuvor episodisch mit Bypassing-Präparaten behandelt wurden, in die Studie eingeschlossen (17 Studienzentren in 10 Ländern, die meisten davon in Russland (3)).
<table>
<tr><th>Behandlungsgruppe:</th><th>a)</th><th>b)</th><th>c)</th><th>Population Verträglichkeit</th></tr>
<tr><td>Bedarfsbehandlung</td><td>19</td><td>k.A.</td><td>17</td><td>19</td></tr>
<tr><td>Prophylaxe</td><td>17</td><td>k.A.</td><td>16</td><td>17</td></tr>
<tr><td colspan="5">a) Randomisierte Patienten; b) Patienten, die die geplante Behandlung erhalten haben; c) Patienten, die in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden</td></tr>
</table></td></tr>
<tr><td>13b</td><td>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</td><td>Insgesamt wurden in der PROOF-Studie drei Patienten nach Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen oder haben diese nicht per Protokoll abgeschlossen. Gründe hierfür waren:
• Bedarfsbehandlung (n = 2)
o Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und hypertensive Herz-</td></tr>
</table>

Item[a]	Charakteristikum	Studieninformation
		Kreislauf-Erkrankung (tödlich) (n = 1) o Geplante Operation (n = 1) • Prophylaxe (n = 1) o Unerwünschtes Ereignis (Hypersensitivität) (n = 1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Randomisierung des ersten Studienpatienten: 31.03.2009 Zeitpunkt der finalen Analyse: 17.10.2012.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben
a: nach CONSORT 2010.		

CONSORT-Flussdiagramm Studie PROOF



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 4-225 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für HAVEN 1 (BH29884)

Studie: HAVEN 1 **(**BH29884)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Primary Clinical Study Report – Protocol BH29884 – A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors – Report No. 1070071 – May 2017	A
Statistischer Analyseplan	B
Studienprotokoll	C

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:

Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:1 (Emicizumab-Prophylaxe : Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten) in die beiden Studienarme randomisiert (permutierte Block-Randomisierung mit Blockgröße 3).
A,C

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Geeignete Patienten wurden mittels interaktivem Sprach- und Webdialogsystem im Verhältnis 2:1 in die beiden Studienarme randomisiert. Das interaktive Sprach- und Webdialogsystem wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierungssequenzen wurden nach einer zuvor festgelegten Methode (adjustierte Blockrandomisierung) computergeneriert.
A,C

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:

Die Randomisierung wurde unter Verwendung des interaktiven Sprach- und Webdialogsystems durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.
A,C

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

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie.
A,C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie.
A,C

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern typisch sind, vergleichbar.
A,C

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

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie mit parallelem Design. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.
Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.
Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt
A,C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ABR aller Blutungsepisoden

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist nicht verblindet.
A,C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Hauptanalyse der ABR wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Emicizumab: 35/35 (100%) vs. Vergleichstherapie:18/18 (100%)). Alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse der ABR ein.
C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Blutungsraten zwischen den beiden Behandlungsgruppen wurden mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells analysiert. Um eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die individuelle Beobachtungszeit (Tag der Randomisierung bis Tag der Visite zu Woche 24 oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen. Blutungen wurden von den Patienten über ein mobiles elektronisches Handgerät erfasst, welches nach den Richtlinien der FDA für die elektronische Aufzeichnung von Daten (21 Code of Federal Regulations, Part 11 (9)) entwickelt wurde. Somit wurde eine sichere und akkurate Erhebung der Daten ermöglicht. Die Art der Blutungen kann mit klar definierten Regeln/Kriterien, die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, objektiv erhoben und ausgewertet werden. Die Erhebung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden für den Endpunkt nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft.
A,B,C

Endpunkt: ABR aller behandelten Blutungsepisoden

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist nicht verblindet.
A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Hauptanalyse der ABR wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Emicizumab: 35/35 (100%) vs. Vergleichstherapie:18/18 (100%)). Alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse der ABR ein.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsraten, sondern lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten. Diese waren nach klaren Kriterien die vor-

ab im Protokoll spezifiziert wurden definiert und können somit objektiv ausgewertet werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial in der Gesamtschau für alle Blutungsraten als niedrig eingestuft. A,B,C

Endpunkt: ABR von Gelenkblutungsepisoden

1. **Verblindung der Endpunkterheber**

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist nicht verblindet.
A,C

2. **Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Hauptanalyse der ABR wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Emicizumab: 35/35 (100%) vs. Vergleichstherapie:18/18 (100%)). Alle randomisierten Patienten gingen in die Analyse der ABR ein.
C

3. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

4. **Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsraten, sondern lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsraten. Diese waren nach klaren Kriterien die vorab im Protokoll spezifiziert wurden definiert und können somit objektiv ausgewertet werden. Daher wird

das Verzerrungspotenzial in der Gesamtschau für alle Blutungsraten als niedrig eingestuft. A,B,C

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist nicht verblindet.
A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A_{Emi} = 35, Arm $B_{Kontrolle}$ = 18), für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 25 den Anforderungen von ≥ 70 %.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analy-

sen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand mit den Items der EQ-5D-VAS insgesamt als hoch eingestuft.
A,B,C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haem-A-QoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist nicht verblindet.
A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Hauptanalyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Emicizumab: 31/31 (100%) vs. Vergleichstherapie: 16/16 (100%)). Alle randomisierten Patienten, die mindestens 18 Jahre alt waren, gingen in die Analyse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein. Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 25 den Anforderungen von ≥ 70%.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts Haem-A-QoL erfolgte mit Kenntnis der Behandlung.

	Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand mit den Items der Haem-A-QoL insgesamt als hoch eingestuft. A,B,C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haemo-QoL-SF

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist nicht verblindet.
A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Darstellung der gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde auf Basis der ITT-Population adäquat durchgeführt (Anzahl dargestellter Patienten: Emicizumab: 4/4 (100%) vs. Vergleichstherapie: 2/2 (100%)). Alle randomisierten Patienten, die noch keine 18 Jahre alt waren, gingen in die Analyse der gesundheitsbezogene Lebensqualität ein. Die Rücklaufquoten entsprechen nicht den Anforderungen von ≥ 70 %.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es erfolgt lediglich eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse.
A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts Haemo-QoL-SF erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere

das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der geringen Fallzahl erfolgte keine Auswertung des Haemo-QoL-SF. Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Items der Haemo-QoL-SF wird insgesamt als hoch eingestuft. A,B,C

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 1 ist nicht verblindet.
A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Eine Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Verträglichkeitsanalyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der verträglichkeitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „*as treated*“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten Emicizumab: 34/34 (100%) vs. Vergleichstherapie:18/18 (100%). Die Vorgehensweise bei der Verträglichkeitsauswertung wird als adäquat beurteilt.
C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden ab Beginn der Behandlung bis 24 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen Folgetherapie oder dem betrachteten Datenschnitt erfasst. Aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Ereignisse, wird eine zeitadjustierende Auswertung (z. B. Ereigniszeitanalyse) als nicht adäquat erachtet. Es wurden die rohen Inzidenzen der beiden Behandlungsarme verglichen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit insgesamt als hoch eingestuft.
Für unerwünschte Ereignisse vom CTCAE-Grad ≥ 3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wird für diese beiden Kategorien als niedrig eingestuft.
A,B,C

Tabelle 4-226 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den intraindividuellen Vergleich

Vergleich: $NIS_{Arm\ C}$ (BH29768) – Arm C_{NIS} **(**BH29884**)**

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	**Kürzel**
Primary Clinical Study Report – Protocol BH29884 – A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors – Report No. 1070071 – May 2017	A
FINAL CLINICAL STUDY REPORT: A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT	B
Statistische Analysepläne	C
Studienprotokolle	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung
C, D

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Bei einem intraindividuellen Vergleich fungieren Patienten als ihre eigenen Kontrollen. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen ist methodisch nicht möglich.

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:

Patienten fungierten als ihre eigenen Kontrollen. Somit ist die Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Der intraindividuelle Vergleich war prospektiv geplant. Ein Abgleich mit den Studienprotokoll ergab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern typisch sind, identisch da sie als ihre eigenen Kontrollen fungierten.
A, B, C

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ABR aller Blutungsepisoden

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN1 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1-Studie erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch gar nicht bestimmt werden können. Diese Unterscheide der ITT-Populationen ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Insgesamt wurden 18 Patienten ausgewertet.
A,C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR aller behandelten Blutungsepisoden (ABR)

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN1 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1-Studie erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch gar nicht bestimmt werden können. Diese Unterscheide der ITT-Populationen ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Insgesamt wurden 18 Patienten ausgewertet.
A,C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR von Gelenkblutungsepisoden

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN1 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1-Studie erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch gar nicht bestimmt werden können. Diese Unterscheide der ITT-Populationen ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Insgesamt wurden 18 Patienten ausgewertet.
A,C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN1 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1-Studie erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch gar nicht bestimmt werden können. Diese Unterscheide der ITT-Populationen ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Es wurden 18 Patienten ausgewertet.
A,C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haem-A-QoL

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN1 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1-Studie erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch gar nicht bestimmt werden können. Diese Unterscheide der ITT-Populationen ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Der Haem-A-QoL wurde für Erwachsene konzipiert, daher haben nur erwachsene Patienten diesen Fragebogen ausgefüllt. Somit wurden alle Patienten ausgewertet die in der NIS mindestens 18 Jahre alt waren.
A,C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haemo-QoL-SF

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN1-Studie beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1-Studie erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch gar nicht bestimmt werden können. Diese Unterscheide der ITT-Populationen ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Der Haemo-QoL-SF wurde für Kinder konzipiert, daher haben nur Kinder den Fragebogen ausgefüllt. Somit wurden alle Patienten ausgewertet die in der NIS noch keine 18 Jahre alt waren.
A,C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN1-Studie beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 1-Studie erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch gar nicht bestimmt werden können. Diese Unterscheide der ITT-Populationen ist damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Es wurden 18 Patienten ausgewertet.
C

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-227 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den intraindividuellen Vergleich

Vergleich: NIS_{Prophy} HAVEN 2 (BH29768) – HAVEN 2_{NIS} Prophy **(**BH29992)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
FINAL CLINICAL STUDY REPORT: A MULTI-CENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, ANDSAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT	A
Statistische Analysepläne	B
Studienprotokolle	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung.
C, D

1.
<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

<u>für nicht randomisierte Studien:</u> Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Bei einem intraindividuellen Vergleich fungieren Patienten als ihre eigenen Kontrollen. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen ist methodisch nicht möglich.

2.

<u>für randomisierte Studien:</u> Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

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

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Patienten fungierten als ihre eigenen Kontrollen. Somit ist die Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet.

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 2 sind nicht verblindet.
A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 2 sind nicht verblindet.
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

Der intraindividuelle Vergleich war prospektiv geplant. Ein Abgleich mit den Studienprotokoll ergab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern typisch sind, identisch da sie als ihre eigenen Kontrollen fungierten.
A, B, C

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ABR aller Blutungsepisoden

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 2 sind nicht verblindet.
A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Insgesamt wurden 13 Patienten ausgewertet.
A,C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR aller behandelten Blutungsepisoden (ABR)

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 2 sind nicht verblindet.
A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Insgesamt wurden 13 Patienten ausgewertet.
A,C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR von Gelenkblutungsepisoden

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 2 sind nicht verblindet.
A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Insgesamt wurden 13 Patienten ausgewertet.
A,C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haemo-QoL-SF

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 2 sind nicht verblindet.
A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten, die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Der Haemo-QoL-SF wurde für Kinder konzipiert, daher wurde der Fragebogen nur von Kindern ausgefüllt ausgefüllt. Somit wurden alle Patienten ausgewertet, die in der NIS noch keine 18 Jahre alt waren.
A,C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Zwar wurden die Responderanalysen nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert, da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 2 sind nicht verblindet.
A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: die ITT-Population besteht aus allen Patienten, die für den intraindividuellen Vergleich in Frage kommen. Für die intraindividuellen Vergleiche umfasst die ITT-Population alle Patienten, die sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 beobachtet wurden. Damit ergibt sich eine andere ITT-Population als bei den anderen Studien. Der Hintergrund für diese Veränderung der ITT-Population ist, dass Endpunkte der Patienten, die nicht sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 2 erhoben wurden, für den intraindividuellen Vergleich methodisch nicht bestimmt werden können. Diese Unterschiede der ITT-Populationen sind damit keine Verletzung des ITT-Prinzips, da für alle Endpunkte jeweils alle Patienten herangezogen wurden, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Es wurden 13 Patienten ausgewertet.
C

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Tabelle 4-228 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den historischen Vergleich

Vergleich: NIS_{Prophy} (BH29768) – Arm A **(**BH29884)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Primary Clinical Study Report – Protocol BH29884 – A randomized, multicenter, open-label, phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients with inhibitors – Report No. 1070071 – May 2017	A
FINAL CLINICAL STUDY REPORT: A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT	B
Statistische Analysepläne	C
Studienprotokolle	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung.
C, D

1.

<u>für randomisierte Studien:</u> Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, <u>obligate</u> Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Die Patienten wurden in der NIS (BH29768) vom 26. Mai 2015 bis zum 21. Januar 2016 eingeschlossen; in der HAVEN 1 wurden Patienten vom 18. November 2015 bis zum 11. Mai 2016 in Arm A randomisiert.
A,B

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:

Beide Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern typisch sind, vergleichbar.
A,B

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ **ja** ☒ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert.
A, B, C

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

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ABR aller Blutungsepisoden

Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.

A,C

Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial

A,B

13. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.

14. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert.
C,D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR aller behandelten Blutungsepisoden

13. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial

A,B

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.
A,B,C

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert.
C,D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR von Gelenkblutungsepisoden

13. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial

A,B

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.
A,B,C

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrungen führen können wurden nicht identifiziert.
C,D

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial

A,B

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haem-A-QoL

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1sind nicht verblindet.
A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial

A,B

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haemo-QoL-SF

13. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1sind nicht verblindet.
A,C

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich streng genommen nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den historischen Vergleich umfasst die ITT-Population alle Patienten die in der NIS (BH29768) oder in der HAVEN 1 beobachtet und prophylaktisch behandelt wurden. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial. Für alle Endpunkte wurden jeweils alle Patienten herangezogen, für die der Endpunkt technisch bestimmt werden konnte. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial

A,B

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit

13. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.
A,C

14. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der verträglichkeitsbezogenen Endpunkte bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlungen erhalten hatten. Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.
C

15. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

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

Der historische Vergleich war nicht prospektiv geplant.

16. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ **ja** ☐ **nein**

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

Weitere Aspekte, die zu einer Verzerrungen führen können, wurden nicht identifiziert.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.
→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.
für randomisierte Studien:

Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☐ **ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

☐ **unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

für nicht randomisierte Studien:

Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ **ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

☐ **unklar:** Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

☐ **nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

2.

für randomisierte Studien:

Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

☐ **unklar**: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.

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

für nicht randomisierte Studien:

Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren

☐ **ja**: Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

☐ **unklar**: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau.

☐ **nein**: Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.

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

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen

Patient:

☐ **ja:** Die Patienten waren verblindet.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ **ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:
- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter
- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:
- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*
  Zulässige Gründe sind:
  - *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
  - *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
  - *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*

- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen.
Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.
- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
  - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O’Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
  - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein (ansonsten ggf. im Nachhinein von der Biometrie durchzuführen).*
  - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
  - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.
In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

☐ **ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.

☐ **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

☐ **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT(„intention to treat")-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set"). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

☐ **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenanzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.
- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

☐ **unklar**: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

☐ **nein**: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

☐ **ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

☐ **unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

☐ **nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.
- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

☐ **ja**

☐ **nein**

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

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf

Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

☐ **niedrig**: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

☐ **hoch**: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung: