

Dokumentvorlage, Version vom 18.04.2013

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

*Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>)*

Shire Deutschland GmbH

## **Modul 4 A**

*Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A*

Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Stand: 15.05.2018

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>9</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>10</b>
<b>4 Modul 4 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>12</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	13
4.2 Methodik.....	18
4.2.1 Fragestellung.....	18
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	21
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	25
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	25
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	25
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	28
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	29
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	29
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	31
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	31
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	32
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	33
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	33
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	37
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	37
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	37
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	40
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	41
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	42
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	44
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	45
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	45
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	48
4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	48
4.3.2 Weitere Unterlagen.....	49
4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	49

4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	49
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	49
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	50
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	50
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	53
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	53
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	53
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	57
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	58
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	58
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	60
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	60
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	60
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	60
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	62
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern .....	63
4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	64
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	66
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	66
4.3.2.3.3	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	78
4.3.2.3.4	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	80
4.3.2.4	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	80
4.3.2.4.1.1	Endpunkt annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen....	80
4.3.2.4.1.2	Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) – weitere Untersuchungen .....	83
4.3.2.4.1.3	Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten – weitere Untersuchungen .....	86
4.3.2.4.1.4	Endpunkt intraoperativer Blutverlust – weitere Untersuchungen ...	91
4.3.2.4.1.5	Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen .....	95
4.3.2.4.1.6	Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen .....	104
4.3.2.4.1.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	108
4.3.2.5	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen.....	110
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	114
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	114
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	114
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	115
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	115
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	115
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	115

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	116
4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten .....	116
4.6 Liste der eingeschlossenen Studien.....	118
4.7 Referenzliste.....	118
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche .....</b>	<b>120</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern.....</b>	<b>130</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....</b>	<b>134</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern).....</b>	<b>138</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>	<b>327</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>	<b>364</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Übersicht zu den Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienrecherche.....	24
Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
Tabelle 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	41
Tabelle 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	42
Tabelle 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
Tabelle 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	45
Tabelle 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	45
Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	46
Tabelle 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	47
Tabelle 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	47
Tabelle 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	50
Tabelle 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	50
Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	51
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	51
Tabelle 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	52
Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	53
Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	54

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	56
Tabelle 4-22: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	57
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	58
Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	58
Tabelle 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	59
Tabelle 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	60
Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	62
Tabelle 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	64
Tabelle 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	65
Tabelle 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	71
Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen.....	72
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen – Studie 261201 Pivotal .....	72
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen –Weitere Untersuchungen – Studie 261204 Surgery .....	74
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	79
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	80
Tabelle 4-37: Operationalisierung von Endpunkt annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen.....	80
Tabelle 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt annualisierte Blutungsrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	81
Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate, FAS) .....	82

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (annualisierte Blutungsraten, FAS) .....	83
Tabelle 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) – weitere Untersuchungen .....	83
Tabelle 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	84
Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (FAS).....	85
Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 (FAS) .....	85
Tabelle 4-45: Operationalisierung von Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten – weitere Untersuchungen .....	86
Tabelle 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	86
Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (Gewichtsadjustierter Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), FAS).....	87
Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 Pivotal (Täglicher gewichtsadjustierter Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®), FAS).....	88
Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 Pivotal (Bluttransfusionen, FAS) .....	90
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Endpunkt intraoperativer Blutverlust – weitere Untersuchungen.....	91
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt intraoperativer Blutverlust in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	91
Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt intraoperativer Blutverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 Surgery (FAS).....	92
Tabelle 4-53: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen.....	96
Tabelle 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	97
Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE für die Studie 261201 (SAS).....	98

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE nach System-Organ-Klasse für die Studie 261201 (SAS).....	98
Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeitlich assoziierte UE, die mehr als einmal auftragen, für die Studie 261201 (SAS).....	100
Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zur Immunogenität für die Studie 261201 (SAS) .....	101
Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zur Entwicklung inhibitorischer Antikörper gegen FVIII für die Studie 261201 (SAS) .....	101
Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE für die Studie 261204 (SAS).....	102
Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE nach System-Organ-Klasse für die Studie 261204 (SAS).....	103
Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zur Immunogenität für die Studie 261204 (SAS) .....	104
Tabelle 4-63: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	105
Tabelle 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	105
Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderungen bei Studienende vs. Baseline für das Hämo-SYM-Instrument, Studie 261201 Pivotal (FAS).....	106
Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderungen bei Studienende vs. Baseline für das SF-36-Instrument, Studie 261201 Pivotal (FAS).....	107
Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse (Merkmal Alter) für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate, FAS).....	108
Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse (Merkmal Rasse) für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate, FAS).....	109
Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse (Merkmal Alter) für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (FAS) .....	110
Tabelle 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	115
Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 261201 Pivotal.....	327
Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 261204 Surgery .....	347

Tabelle 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 261201 Pivotal (PROLONG-ATE)..... 365

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 261204 Surgery ..... 374

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	40
Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	48
Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	55
Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	63

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
BU	Bethesda-Einheiten ( <i>Bethesda Units</i> )
CHO	Ovar des chinesischen Streifenhamsters ( <i>Cricetulus griseus</i> ) ( <i>chinese hamster ovary</i> )
CL	Clearance
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CSR	Clinical study report
DIC	Disseminierte, intravasculäre Koagulation
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
ED	Exposition days
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
FAS	Full Analysis Set
FVIII	Faktor VIII
GHEA	Global Hemostatic Efficacy Assessment
HCV	Hepatitis C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HRQoL	Gesundheitsbezogene Lebensqualität ( <i>health related quality of life</i> )
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IE	Internationale Einheit
IgG	Immunglobuline der Klasse G
IgM	Immunglobuline der Klasse M
ITT	Intention to treat
KI	Konfidenzintervall
MRT	Mittlere Verweildauer ( <i>mean residence time</i> )
MTC	Mixed Treatment Comparison
MW	Mittelwert
PEG	Polyethylenglykol, pegyliert
PK	Pharmakokinetik, pharmakokinetisch
PTP	Vorbehandelte Patienten ( <i>previously treated patients</i> )
PUP	Bisher unbehandelte Patienten ( <i>previously untreated patients</i> )

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Q1; Q3	Interquartilsabstand zwischen Q1 und Q3
RCT	Randomized Controlled Trial
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
SAS	Safety Analysis Set
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
T1/2	Halbwertszeit
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
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

Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist es, die Unterlagen, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens herangezogen werden sollen, darzustellen. Der Wirkstoff Efmoroctocog alfa (Elocta®) wird als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) gewählt (s. Modul 3 dieses Dossiers).

Für den zu bewertenden Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sollen die Ergebnisse hinsichtlich klinischer, hämostatischer Wirksamkeit, Sicherheit sowie gesundheitsbezogener Lebensqualität dargestellt werden, die entsprechend den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA für die Zulassung in den relevanten Studien ermittelt wurden. Die konkrete Frage lautet daher:

- Ist Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A durch kongenitalen Faktor VIII (FVIII)-Mangel wirksam und sicher in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen?

### Datenquellen

Als Datenquellen standen die für die Zulassung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) eingereichten Studien zur Verfügung. Als relevant sind zwei Studien anzusehen: die pharmakokinetische und klinische Studie 261201 sowie die klinische Studie 261204.

Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden weder durch die systematische bibliografische noch die systematische Studienregistersuche weitere relevante Studien identifiziert.

Die Hämophilie A durch angeborenen FVIII-Mangel ist eine seltene Erkrankung, sodass die Zahl der Patienten, die für klinische Studien zur Verfügung steht, begrenzt ist. Von der EMA werden für die Zulassung lediglich einarmige, nicht vergleichende Studien gefordert. Herausforderung bei der Beurteilung des Schaden/Nutzenverhältnisses von FVIII-Produkten ist weniger die Ermittlung der hämostatischen Wirksamkeit als die Bewertung der Immunogenität, denn das Auftreten von insbesondere neutralisierenden Antikörpern gegen FVIII ist ein gravierendes Problem bei der Behandlung der Hämophilie A.

Vor diesem Hintergrund sind die verfügbaren Studien nicht geeignet, den Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ggü. der ZVT im direkten Vergleich nachzuweisen. Ein adjustierter indirekter Vergleich ist auf Basis von einarmigen Studien nicht möglich. Ein nicht adjustierter Vergleich wäre nur bei dramatischen Effekten vertretbar. Da diese nicht zu erwarten sind, kommt auch diese Vergleichsmöglichkeit nicht in Frage.

Die wichtigsten Ergebnisse aus den relevanten Zulassungstudien werden im Abschnitt 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen dargestellt.

**Ein-/Ausschlusskriterien für Studien**

Für die systematische bibliografische Recherche und Studienregisterrecherche wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien berücksichtigt:

***Patientenpopulation***

Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A, weil Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) für diese Patientengruppe zugelassen wurde. Studien mit Patienten, die nicht dieser Population angehören, wurden ausgeschlossen.

***Intervention***

Es wurden Studien eingeschlossen, bei denen Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im zulassungskonformen Dosisregime verabreicht wurde, weil sich das vorliegende Nutzendossier auf diesen Wirkstoff in zulassungskonformer Dosierung bezieht. Studien mit anderen Interventionen wurden entsprechend ausgeschlossen.

***Vergleichstherapie***

In Bezug auf die Vergleichstherapie sollten in den beiden ersten Recherchen Studien mit der gewählten Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta®) im zulassungskonformen Dosisregime eingeschlossen werden.

In einer weiteren Recherche wurde ohne Einschränkung auf eine bestimmte Vergleichstherapie nach klinischen Studien ab Phase II gesucht.

***Patientenrelevante Endpunkte***

Studien wurden eingeschlossen, wenn sie Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichteten:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (u. a. Häufigkeit von Blutungsepisoden, hämostatische Wirksamkeit)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Lebensqualität

Die Berücksichtigung und Kategorisierung dieser Endpunkte entspricht den Vorgaben nach § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV. Demnach ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### ***Studientypen***

Es wurden drei systematische Recherchen durchgeführt. Zwei bauten auf derselben Suche auf, jedoch wurden zwei unterschiedliche Selektionen durchgeführt. Für die Suche wurden alle vergleichenden Studien, einschließlich systematische Reviews, Metaanalysen und gepoolte Analysen, berücksichtigt. Lediglich Phase-I-Studien, nicht vergleichende Studien, Einzelfallberichte, Fallserien, narrative Reviews und Leitlinien wurden ausgeschlossen. Auf dieser Basis erfolgte eine erste Selektion für RCTs und eine zweite separat für nicht randomisierte vergleichende Studien. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um zu gewährleisten, dass sämtliche vergleichenden Studien erfasst werden, die grundsätzlich für den Nutznachweis nach den Vorgaben der Dossiervorlage geeignet sind.

Da keine vergleichenden Studien detektiert werden konnten, wurde für die dritte systematische Recherche nach allen klinischen Interventionsstudien ab Phase II gesucht, die mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) durchgeführt wurden.

### ***Publikationstyp***

Alle Vollpublikationen oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister oder Studienberichte (CSR) oder im Verfahren nach § 35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse sollten eingeschlossen werden. Ausschlussgründe waren: keine Vollpublikation, kein ausführlicher Ergebnisbericht bzw. kein Studienbericht oder im Verfahren nach § 35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse verfügbar, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse, Abstracts, Conference Abstracts, Notes, Letters, Editorials.

### ***Sprache***

Zur Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen.

### ***Studiendauer***

Die Selektion der Studien wurde nicht durch Vorgaben zur Studiendauer eingeschränkt, da sich aus den berücksichtigten Endpunkten keine bestimmte Studiendauer ableiten lässt.

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

Mit Hilfe der durchgeführten systematischen Recherchen konnten keine geeigneten Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mit Efmorococog alfa (Elocta®) identifiziert werden. Eine Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und Synthese der Ergebnisse wurde deshalb nicht durchgeführt.

**Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen**

Da keine geeigneten Studien identifiziert werden konnten, mit denen der Zusatznutzen von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gegenüber Efmoroctocog alfa (Elocta®) entsprechend den Vorgaben der Dossievorlage hätte untersucht werden können, liegen auch keine entsprechenden Ergebnisse vor.

**Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen**

Für den Nachweis des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) liegen keine vergleichenden Studien gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Dennoch adressiert Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) einen nach wie vor bestehenden besonderen medizinischen Bedarf mit hoher Patientenrelevanz:

**Versorgungsoptimierung durch verlängerte Wirkdauer und myPKFiT®**

Aufgrund der relativ kurzen Halbwertszeit von konventionellen FVIII-Konzentraten bedingt eine prophylaktische Therapie eine hohe Applikationsfrequenz. Hierdurch entstehen erhebliche Belastungen für Patienten mit Hämophilie A, von denen mehrere Patientengruppen besonders betroffen sind. So sind die regelmäßigen intravenösen Gaben von FVIII besonders belastend für Patienten mit schlechten Bedingungen für die Venenpunktion oder Patienten, die nicht mehr in der Lage sind, selbst zu injizieren. Hiervon sind insbesondere Kleinkinder und ältere Menschen betroffen. Aber auch für Jugendliche in der Pubertät stellen die regelmäßigen Infusionen gerade in dieser Lebensphase eine erhebliche Belastung dar, woraus oftmals Compliance-Probleme resultieren. Im Erwachsenenalter sind Hämophilie-Patienten mit der Herausforderung konfrontiert, die regelmäßigen intravenösen FVIII-Gaben mit dem Berufsleben zu vereinbaren.

Durch die Verlängerung der Halbwertszeit entsteht im Vergleich zu konventionellen FVIII-Produkten die Möglichkeit, die Applikationsfrequenz zu verringern. Basierend auf den beim individuellen Patienten ermittelten pharmakokinetischen Daten können die Applikationsfrequenz sowie die erzielten Talspiegel individuell – adaptiert an die Bedürfnisse der Patienten – variiert werden.

Diese Möglichkeit, mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) verschiedene prophylaktische Behandlungsregime an den individuellen Patientenbedarf anzupassen, wird durch das CE-zertifizierte Medizinprodukt myPKFiT® unterstützt. Dieses ermöglicht unter Verwendung individueller pharmakokinetischer Profile die Festlegung individueller therapeutischer FVIII-Dosierungen. Hierzu werden auf Grundlage von individuellen Patienten- und Labordaten Dosisberechnungen zur Prophylaxe von Blutungen durchgeführt, die den Arzt bei der therapeutischen Entscheidungsfindung und der Gestaltung personalisierter Dosierungsschemata unterstützen.

Hierdurch sind eine Erhöhung von Lebensqualität und Patientenzufriedenheit sowie eine erleichterte Teilhabe am normalen sozialen Leben für die betroffenen Patienten zu erwarten. Zugleich bedeuten längere therapiefreie Intervalle auch eine verbesserte Teilhabe am beruflichen Leben.

Sowohl die Reduzierung der Applikationsfrequenz als auch die optimierte Individualisierung der Therapie mit myPKFiT® kann die Therapieadhärenz positiv beeinflussen. Durch Verlängerung der Halbwertszeit und durch die mit myPKFiT® erzielbare stetige Sicherheit bezüglich des Faktorspiegels kann zudem eine Senkung der Blutungsrate erzielt werden.

### **Verbesserung der Produktqualität und Produktsicherheit**

Die Möglichkeit der Bildung von Hemmkörpern gilt als Hauptkomplikation in der Substitutionstherapie bei Hämophilie. Die Entwicklung von Hemmkörpern ist neben verschiedenen patientenbezogenen Faktoren auch von behandlungsassoziierten Faktoren abhängig. So existieren Hinweise für ein höheres Risiko der Hemmkörperbildung für rekombinante FVIII (rFVIII)-Präparate der zweiten Generation im Vergleich zu solchen der dritten Generation. Durch die PEGylierung wird eine weitere Verminderung der Immunogenität von FVIII-Präparaten erwartet, da durch die PEGylierung Glykoproteine maskiert werden, die eine wesentliche Rolle bei den immunologischen Erkennungsmechanismen von FVIII einnehmen.

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ist ein pegyliertes rFVIII-Präparat der dritten Generation.

Mit fortschreitender Generation lässt sich bei rFVIII-Präparaten feststellen, dass das Risiko für die Übertragung von Krankheitserregern reduziert wurde. Ausschließlich bei rFVIII-Präparaten der dritten Generation wird im Herstellungsprozess auf Zusätze menschlichen oder tierischen Ursprungs vollständig verzichtet. Für aus Plasma gewonnenen FVIII bleibt hingegen trotz virusinaktivierenden Verfahrenstechniken ein Risiko der Übertragung von Erregern. So existieren bisher keine Techniken zur Eliminierung von sehr kleinen Erregern wie Parvovirus B19 oder Prionen. Des Weiteren bleibt unklar, wie effektiv virusinaktivierende Methoden bezüglich bislang unbekannter Pathogene sind.

Zusammengefasst gewährleistet Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) einerseits als rFVIII Präparat der dritten Generation ein Höchstmaß an Produktqualität und Produktsicherheit. Zudem deckt es durch die Verlängerung der Halbwertszeit und die Einsatzmöglichkeit von myPKFiT® mehrere therapeutische Bedarfe, die von konventionellen FVIII Produkten nicht abgedeckt werden können.

## 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.*

Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) wurde zugelassen zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor VIII-Mangel).

Von den für die Zulassung eingereichten Studien sind hinsichtlich der erteilten Zulassung zwei klinische Studien relevant: Die Studie 261201 (PROLONG-ATE Study), bei der die Anwendung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) bei Patienten mit Hämophilie A im prophylaktischen und im Bedarfsregime geprüft wurde, sowie die Studie 261204 zur Anwendung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) bei Patienten mit Hämophilie A, die sich operativen Eingriffen unterzogen.

Im Hinblick auf die Zulassung von FVIII-Produkten durch die europäische Zulassungsbehörde EMA sind folgende Punkte besonders hervorzuheben (1):

- Die Anforderungen an die Vorgehensweise bei der klinischen Prüfung hinsichtlich Wirksamkeit, Sicherheit und Immunogenität tragen der Tatsache Rechnung, dass die Zahl von Patienten mit Hämophilie A begrenzt ist.
- Die initiale klinische Prüfung bezieht sich typischerweise auf die Pharmakokinetik des untersuchten FVIII-Produkts.

- In jedem Fall sind nach der Markteinführung Phase IV-Studien erforderlich, um zusätzliche Informationen hinsichtlich Langzeit- und Routineanwendung zu gewinnen.

Für die Zulassung von FVIII-Produkten sind in Bezug auf Wirksamkeit und Sicherheit keine direkt vergleichenden Studien mit einem bereits zugelassenen FVIII-Produkt vorgesehen. Lediglich für die Bewertung der pharmakokinetischen Parameter müssen korrespondierende Daten zu einem anderen Produkt bei bereits vorbehandelten Patienten (*previously treated patients*, PTP) vorliegen. Diese Parameter können historisch, also bereits vor Beginn der klinischen Prüfung, erhoben worden sein oder während dieser bestimmt werden.

Aufgrund der geringen Zahl von Patienten mit Hämophilie A bei angeborenem FVIII-Mangel wird für die Zulassung die klinische Prüfung an insgesamt 100 vorbehandelten Patienten (inkl. Kindern und Jugendlichen) als ausreichend angesehen. Die klinische Prüfung wird entsprechend der o. g. EMA-Leitlinie (1) stufenweise durchgeführt:

- **Vorbehandelte Patienten ab 12 Jahren:** Start der Prüfung mit pharmakokinetischer Prüfung bei 12 PTP; bei diesen 12 PTP und 38 weiteren PTP ( $\geq 12$  Jahre) klinische Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit für mindestens 50 Expositionstage
  - **Kinder:** Nach Beobachtung von 20 PTP ab 12 Jahren für 50 Expositionstage in o. g. klinischer Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit beginnt die klinische Prüfung bei Kindern unter 12 Jahren:
    - **Kinder ab 6 Jahren:** erneut Beginn mit Prüfung der pharmakokinetischen Parameter bei 12 PTP; bei diesen 12 PTP und weiteren 13 PTP (6 bis  $< 12$  Jahre) klinische Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit für mindestens 50 Expositionstage
    - **Kinder unter 6 Jahren:** im Anschluss Beginn mit Prüfung der pharmakokinetischen Parameter bei 12 PTP; bei diesen 12 PTP und weiteren 13 PTP klinische Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit für mindestens 50 Expositionstage
- **Nicht vorbehandelte Patienten** (*previously untreated patients*, PUP): Nach Beobachtung von 20 Patienten unter 12 Jahren für 50 Expositionstage in o. g. klinischer Prüfung auf Wirksamkeit und Sicherheit beginnt die klinische Prüfung bei PUP:
  - Zunächst klinische Prüfung von Wirksamkeit und Sicherheit bei 50 PUP für mindestens 50 Expositionstage; die Prüfung muss vor der Zulassung begonnen werden, aber nicht abgeschlossen sein
- Die **Prüfungen nach Marktzulassung** können als Follow-up-Studien der Zulassungsstudien durchgeführt werden. Das Follow-up muss an mindestens 200 PTP und 100

PUP (jeweils inkl. der Patienten aus den Zulassungsstudien) für mindestens 100 Expositionstage (ebenfalls inkl. der 50 Expositionstage aus den Zulassungsstudien) durchgeführt werden.

Die klinische Wirksamkeit soll bei Patienten mit schwerer Hämophilie A geprüft werden, inkl. Patienten, bei denen operative Eingriffe durchgeführt werden. Dabei ist die hämostatische Wirksamkeit bei Blutungsepisoden vom behandelnden Arzt anhand einer vorgegebenen vierstufigen Skala („none“ bis „excellent“) zu bewerten. Bei chirurgischen Eingriffen sind zusätzlich der Blutverlust und die Notwendigkeit von Bluttransfusionen zu erfassen. Weitere Endpunkte zur Bewertung der Langzeitprophylaxe sind Anzahl der Blutungsepisoden, Blutungsintervalle und die Anzahl von Behandlungen. Es wird außerdem für das zu prüfende FVIII-Produkt der gewichtsabhängige Verbrauch je Patient erfasst.

In Bezug auf die Sicherheit des Produkts werden alle während der Prüfung auftretenden unerwünschten Wirkungen (UE) erfasst. Das Auftreten neutralisierender Antikörper gegen FVIII gilt als schwerwiegendes UE (SUE).

Eine besondere Rolle spielt die klinische Prüfung auf Immunogenität, die mit den Zulassungsstudien beginnt und in der Phase nach Marktzulassung fortgeführt wird. Das Auftreten von Antikörpern gegen FVIII – insbesondere von neutralisierenden Antikörpern – gilt als schwere Komplikation bei der Behandlung der Hämophilie A. Bereits vorbehandelte Patienten gelten als am besten geeignet, um die Immunogenität des jeweils geprüften FVIII-Produkts zu untersuchen.

Vor dem Hintergrund der geschilderten Zulassungsanforderungen ist es **Ziel der vorliegenden Nutzenbewertung** von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>), die Unterlagen, die zur Bewertung des medizinischen Nutzens bzw. Zusatznutzens herangezogen werden sollen, darzustellen. Der Wirkstoff Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>) wird als geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt (s. Modul 3 dieses Dossiers).

Für den zu bewertenden Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) sollen die Ergebnisse hinsichtlich klinischer, hämostatischer Wirksamkeit und Sicherheit sowie zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität dargestellt werden, die entsprechend den Vorgaben der europäischen Zulassungsbehörde EMA für die Zulassung in den relevanten Studien ermittelt wurden. Die konkrete Frage lautet daher:

- Ist Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A durch kongenitalen FVIII-Mangel wirksam und sicher in der Prophylaxe und Behandlung von Blutungen?

Der medizinische Nutzen bzw. Zusatznutzen soll anhand folgender Parameter dargestellt werden:

### ***Patientenpopulation***

Patienten mit angeborener Hämophilie A ab 12 Jahren, bei denen eine Substitution mit FVIII erforderlich ist

### ***Intervention***

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)

### ***Endpunkte***

Vorrangig werden folgende patientenrelevante Endpunkte dargestellt, die aus den klinischen Zulassungsstudien verfügbar sind:

- Anzahl der Blutungsepisoden
- Hämostatische Wirksamkeit der Therapie
- UE
- Patientenberichtete, gesundheitsbezogene Lebensqualität

### ***Studientypen***

Wie bereits ausgeführt, sind für die Zulassung vergleichende Studien hinsichtlich klinischer Wirksamkeit und Sicherheit nicht erforderlich. Die systematische Recherche zur Informationsbeschaffung schließt die Suche nach vergleichenden Studien dennoch ein. Es wurde erwartet, dass keine direkt vergleichenden Studien zu finden sein werden, die den Anforderungen für den Nachweis eines Zusatznutzens entsprechend der Dossievorlage genügen. Die relevanten Ergebnisse der nicht vergleichenden Zulassungsstudien (s. o.) werden aus Gründen der Transparenz im vorliegenden Dossier an geeigneter Stelle dargestellt.

#### **4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung**

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

Für die Selektion von Studien, die zum Nachweis des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) ggü. der ZVT Efmoroctocog alfa (Elocta®) geeignet sind, wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

### ***Patientenpopulation***

Eingeschlossen wurden Studien mit Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit angeborener Hämophilie A, weil Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) für diese Patientengruppe zugelassen wurde. Studien mit Patienten, die nicht dieser Population angehören, wurden ausgeschlossen.

### ***Intervention***

Es wurden Studien eingeschlossen, bei denen Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im zulassungskonformen Dosisregime verabreicht wurde, weil sich das vorliegende Nutzendossier auf diesen Wirkstoff in zulassungskonformer Dosierung bezieht. Studien mit anderen Interventionen wurden entsprechend ausgeschlossen.

### ***Vergleichstherapie***

In Bezug auf die Vergleichstherapie sollten in den beiden ersten Recherchen Studien mit der gewählten Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta®) im zulassungskonformen Dosisregime eingeschlossen werden.

In einer weiteren Recherche wurde ohne Einschränkung auf eine bestimmte Vergleichstherapie nach klinischen Studien ab Phase II gesucht.

### ***Patientenrelevante Endpunkte***

Studien wurden eingeschlossen, wenn sie Ergebnisse zu mindestens einem der folgenden patientenrelevanten Endpunkte berichteten:

- Mortalität (Gesamtüberleben)
- Morbidität (u. a. Häufigkeit von Blutungsepisoden, hämostatische Wirksamkeit)
- Unerwünschte Ereignisse (UE)
- Lebensqualität

Die Berücksichtigung und Kategorisierung dieser Endpunkte entspricht den Vorgaben nach § 2 Abs. 3 der AM-NutzenV. Demnach ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patientenrelevante

therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

### ***Studientypen***

Es wurden drei systematische Recherchen durchgeführt. Zwei bauten auf derselben Suche auf, jedoch wurden zwei unterschiedliche Selektionen durchgeführt. Für diese Suche wurden alle *vergleichenden* Studien, einschließlich systematische Reviews, Metaanalysen und gepoolte Analysen, berücksichtigt. Lediglich Phase-I-Studien, nicht vergleichende Studien, Einzelfallberichte, Fallserien, narrative Reviews und Leitlinien wurden ausgeschlossen. Auf dieser Basis erfolgte eine erste Selektion für RCTs und eine zweite separat für nicht randomisierte vergleichende Studien. Dieses Vorgehen wurde gewählt, um zu gewährleisten, dass sämtliche vergleichenden Studien erfasst werden, die grundsätzlich für den Nutznachweis nach den Vorgaben der Dossievorlage geeignet sind.

Da keine vergleichenden Studien detektiert werden konnten, wurde für die dritte systematische Recherche nach allen klinischen Interventionsstudien ab Phase II gesucht, die mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) durchgeführt wurden.

### ***Publikationstyp***

Alle Vollpublikationen oder ausführliche Ergebnisberichte aus einem Studienregister oder Studienberichte (CSR) oder im Verfahren nach § 35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse sollten eingeschlossen werden. Ausschlussgründe waren: keine Vollpublikation, kein ausführlicher Ergebnisbericht bzw. kein Studienbericht oder im Verfahren nach § 35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse verfügbar, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse, Abstracts, Conference Abstracts, Notes, Letters, Editorials.

### ***Sprache***

Zur Sprache wurde keine Einschränkung vorgenommen.

### ***Studiendauer***

Die Selektion der Studien wurde nicht durch Vorgaben zur Studiendauer eingeschränkt, da sich aus den berücksichtigten Endpunkten keine bestimmte Studiendauer ableiten lässt.

Tabelle 4-1 fasst die Ein- und Ausschlusskriterien zusammen.

Tabelle 4-1: Übersicht zu den Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienrecherche

		<b>Einschlussgründe</b>		<b>Ausschlussgründe</b>
<b>Population</b>	E1	Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)	A1	falsche Population
<b>Intervention</b>	E2	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im zulassungskonformen Dosisregime	A2	falsche Intervention
<b>Vergleichstherapie</b>	E3	1. Efmoroctocog alfa (Elocta®) im zulassungskonformen Dosisregime 2. Efmoroctocog alfa (Elocta®) im zulassungskonformen Dosisregime 3. keine Einschränkung	A3	1. falsche Vergleichstherapie 2. falsche Vergleichstherapie 3. entfällt
<b>patientenrelevante Endpunkte</b>	E4	Ergebnisse zu mindestens einem der als patientenrelevant eingestuft Endpunkte: Mortalität (Gesamtüberleben), Morbidität (u. a. Häufigkeit Blutungsepisoden, hämostatische Wirksamkeit), unerwünschte Ereignisse, Lebensqualität	A4	keine relevanten Endpunkte untersucht
<b>Studientyp</b>	E5	1. Selektion: RCT 2. Selektion: nicht randomisierte vergleichende Studien (einschließlich systematische Reviews, Metaanalysen, gepoolte Analysen) 3. Selektion: klinische Studien ab Phase II	A5	Studientyp falsch; zu 1.: Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien zu 1.+2.: Einzelfallberichte, nicht vergleichende Studien, Phase-I-Studien, narrative Reviews, Guidelines zu 3.: Phase-I-Studien, nicht-interventionelle Studien, Einzelfallberichte, Fallserien, narrative Reviews, Guidelines
<b>Publikationstyp</b>	E6	Vollpublikation oder ausführlicher Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht (CSR) oder im Verfahren nach § 35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse	A6	Publikationstyp falsch; keine Vollpublikation, kein ausführlicher Ergebnisbericht bzw. kein Studienbericht oder im Verfahren nach § 35a SGB V veröffentlichte Ergebnisse verfügbar, Registereinträge ohne berichtete Ergebnisse, Abstracts, Conference Abstracts, Notes, Letters, Editorials
<b>Sprache</b>	E7	keine Einschränkung	A7	entfällt
<b>Studiendauer</b>	E8	keine Einschränkung	A8	entfällt

### 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.*

### **Suche nach randomisierten kontrollierten Studien**

Die Suche wurde vom 26.02.–28.02.2018 den Vorgaben entsprechend in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam jeweils eine spezifische, auf die betreffende Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie zum Einsatz. Für jede Datenbank wurde die Suche jeweils nach einheitlichen Blöcken der Kriterien Intervention, Vergleichstherapie und Indikation gegliedert.

Diese Blöcke bestanden zum Ersten aus der Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mitsamt den bekannten Thesaurierungen des Wirkstoff- und Handelsnamens. Im Komparatorblock wurde nach der gewählten Vergleichstherapie (Efmorococog alfa (Elocta®) gesucht. Der Indikationsblock entsprach der Grunderkrankung Hämophilie A. Es wurde kein RCT-Filter verwendet.

Auf Basis dieser umfassenden Recherche wurde in einem separaten Ablauf nach RCT selektiert. Eine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien findet sich in Anhang 4-A

### **Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Die Suche wurde vom 26.02.–28.02.2018 den Vorgaben entsprechend in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)” (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Für die Suche kam jeweils eine spezifische, auf die betreffende Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie zum Einsatz. Für jede Datenbank wurde die Suche jeweils nach einheitlichen Blöcken der Kriterien Intervention, Vergleichstherapie und Indikation gegliedert.

Diese Blöcke bestanden zum Ersten aus der Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mitsamt den bekannten Thesaurierungen des Wirkstoff- und Handelsnamens. Im Komparatorblock wurde nach der gewählten Vergleichstherapie (Efmorocog alfa (Elocta®) gesucht. Der Indikationsblock entsprach der Grunderkrankung Hämophilie A.

Auf Basis der umfassenden Recherche wurde mit Anwendung des Filters nach Furlan (2) in einem separaten zweiten Ablauf nach nicht randomisierten vergleichenden Studien gesucht. Eine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien findet sich in Anhang 4-A

### **Suche nach klinischen Studien ab Phase II**

Die Suche wurde am 03.05.2018 den Vorgaben entsprechend in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- MEDLINE (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
- EMBASE (<http://ovidsp.ovid.com>)
- The Cochrane Library „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ (<http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/>)

Diese Suche wurde ergänzend durchgeführt, nachdem keine vergleichenden Studien mit der ZVT gefunden werden konnten.

Für die Suche kam jeweils eine spezifische, auf die betreffende Datenbank und Suchoberfläche zugeschnittene Suchstrategie zum Einsatz. Die Suche wurde in folgenden Blöcken durchgeführt: Die Blöcke betrafen umfassten die Intervention mit dem zu bewertenden Arzneimittel Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mitsamt den bekannten Thesaurierungen des Wirkstoff- und Handelsnamens sowie ggf. die Grunderkrankung Hämophilie A. Es wurden keine Filter in Bezug auf den Studientyp verwendet. Eine Einschränkung der Suchkriterien über Publikationszeitraum und Sprache wurde nicht vorgenommen.

Eine detaillierte Darstellung der Suchstrategien findet sich in Anhang 4-A.

### 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](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://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 Unternehmen 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.*

### Suche in Studienregistern

Die Suche wurde entsprechend den Vorgaben in den folgenden Datenbanken durchgeführt:

- [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (<http://www.clinicaltrials.gov>) am 06.03.2018
- ICTRP Search Portal (<http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx>) am 06.03.2018
- EU Clinical Trials Register (<https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>) am 06.03.2018

- PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) am 07.03.2018

Für die Suche kam in jeder Datenbank eine angepasste Suchstrategie zum Einsatz. Im Rahmen dieser Suche wurden abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfasst. Es wurden nur Studien mit berichteten Ergebnissen berücksichtigt, da nur diesen eine Aussagekraft zukommt. Die detaillierten Suchstrategien sind Anhang 4-B zu entnehmen.

Es wurden keine generellen Einschränkungen (z. B. Zeitpunkt der Veröffentlichung, Studienphase) bei der Recherche betr. Studien zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) vorgenommen.

Aufbauend auf die umfassende Suche erfolgten drei voneinander getrennt durchgeführte Selektionen, 1. nach randomisierten kontrollierten Studien, 2. nach nicht randomisierten vergleichenden Studien und 3. nach klinischen Studien ab Phase II.

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

In den Ergebnissen der Recherchen entsprechend Abschnitt 4.2.3.2 wurden in einem ersten Schritt Duplikate durch die verwendete Literaturverwaltungs-Software (EndNote X7) identifiziert und in einem weiteren Schritt händisch nachselektiert und entfernt.

Die inhaltliche Selektion der Studien erfolgte durch zwei Personen unabhängig voneinander. Dabei wurden die im Voraus festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien zugrunde gelegt (siehe Abschnitt 4.2.2). Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### 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.*

Weder die bibliografische noch die Studienregisterrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2 bzw. 4.2.3.3 führten zur Identifizierung geeigneter Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mit Efmoroctocog alfa (Elocta®).

Eine Bewertung der Randomisierung im Hinblick auf den Vergleich zur ZVT erübrigte sich daher.

Die oben beschriebene Methodik wurde – soweit möglich und sinnvoll – auf die Bewertung der Verzerrungsaspekte der dargestellten Studien angewendet.

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

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

Die im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Studien wurden entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements bewertet. Die Bewertungen finden sich im Anhang 4-E.

Die Darstellung des Designs und der Methodik erübrigt sich daher.

### 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*

<sup>1</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c332.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

*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.*

Weder die bibliografische noch die Studienregisterrecherche gemäß Abschnitt 4.2.3.2 bzw. 4.2.3.3 führten zur Identifizierung geeigneter Studien für einen direkten oder indirekten Vergleich von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) mit Efmoroctocog alfa (Elocta<sup>®</sup>).

Die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien erübrigt sich daher. Es wurden allerdings die Ergebnisse der relevanten Zulassungsstudien zur Darstellung im Abschnitt 4.3.2.3 aufbereitet.

#### 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<sup>4</sup> 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 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<sup>5</sup> 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<sup>6</sup> erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der

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

<sup>5</sup> 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.

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

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.*

Entfällt, da keine Meta-Analysen durchgeführt wurden.

#### **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.*

Entfällt, da keine Sensitivitätsanalysen dargestellt werden.

#### **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 Kategori-

sierung 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.*

Die beiden im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellten Studien 261201 Pivotal und 261204 Surgery betreffen die Anwendung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bei Patienten mit Diagnose einer angeborenen, schweren Hämophilie A. Diese Erkrankung tritt nur sehr selten bei Frauen auf und in die genannten Studien wurden nur männliche Patienten eingeschlossen. Eine Subgruppenanalyse nach **Geschlecht** erübrigt sich daher. Bei allen in die Studien eingeschlossenen Patienten wurde eine schwere Hämophilie A diagnostiziert (FVIII < 1 %). Aus diesem Grund ist auch eine Subgruppenanalyse nach **Krankheitsschwere** nicht sinnvoll.

### **Studie 261201 Pivotal**

Primär geplant waren Subgruppenanalysen hinsichtlich des vor der Studie durchgeführten Anwendungsregimes (Prophylaxe oder Bedarfstherapie). Die Studie war für Subgruppenanalysen jedoch nicht gepowert. Die Ergebnisse werden dennoch dargestellt.

Weitere durchgeführte Subgruppenanalysen beziehen sich auf Alter und Rasse (*race*) der Patienten. Die deskriptiven Ergebnisse dazu werden ebenfalls dargestellt.

Subgruppenanalysen nach Ländern oder Studienzentren wurden nicht durchgeführt. Die Studie wurde mit insgesamt 138 Teilnehmern in 18 Ländern mit insgesamt 86 Studienzentren durchgeführt, von denen 72 Zentren Patienten einschlossen. Ein großer Anteil der Zentren befand sich in den USA. Vor diesem Hintergrund erscheinen Subgruppenanalysen nach Ländern oder Studienzentren nicht sinnvoll, da keine aussagekräftigen Ergebnisse zu erwarten wären.

## Studie 261204 Surgery

Auch die Studie 261204 Surgery war für die Durchführung von Subgruppenanalysen nicht gepowert und es waren auch keine Subgruppenanalysen primär geplant. Es wurden zwar Subgruppenanalysen nach Art des operativen Eingriffs durchgeführt, doch da die Studie mit nur 26 Teilnehmern durchgeführt wurde, wird auf die Darstellung der Ergebnisse im vorliegenden Dossier verzichtet.

### 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 Analyseverfahren dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich<sup>7</sup>. 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“<sup>8</sup>, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“<sup>9</sup> oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“<sup>10</sup>, 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 Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>11</sup>.

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.

---

<sup>7</sup> 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.

<sup>8</sup> Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. *Stat Med* 2004; 23(20): 3105-3124.

<sup>9</sup> Caldwell DM, Ades AE, Higgins JP. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331(7521): 897-900.

<sup>10</sup> Salanti G, Higgins JPT, Ades AE, Ioannidis JPA. Evaluation of networks of randomized trials. *Stat Methods Med Res* 2008;17(3): 279-301.

<sup>11</sup> B. Schöttker, D. Lühmann, D. Boukhemair, and H. Raspe. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. *Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.*

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen<sup>12</sup>.

*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.*

Da für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) keine vergleichenden Studien durchgeführt wurden, liegen keine Studien vor, mit denen ein adjustierter, indirekter Vergleich durchgeführt werden könnte.

Nicht adjustierte indirekte Vergleiche, in denen auf den Bezug auf einen gemeinsamen Komparator verzichtet wird, sind nur in Ausnahmefällen als valide Methode anzusehen, nämlich dann, wenn dramatische Effekte zu erwarten sind. Dies ist für den Vergleich von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mit Efmorococog alfa (Elocta®) nicht zu erwarten und entsprechend wurde ein solcher Vergleich nicht durchgeführt.

---

<sup>12</sup> 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.

### 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 dem zu bewertenden Arzneimittel

##### 4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*
- *Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Tabelle 4-2: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde finden sich im Zulassungsdossier keine randomisierten kontrollierten Studien.

Alle an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien (Zulassungsstudien), sämtliche Studien im Anwendungsgebiet, für die der Hersteller Sponsor ist oder war oder auf andere Weise beteiligt ist, werden daher im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) aufgeführt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 Informationen zum Studienstatus ist der 07.03.2018.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-2 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-3: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (siehe Hinweis unter Tabelle 4-2).

#### **4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.*

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

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

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

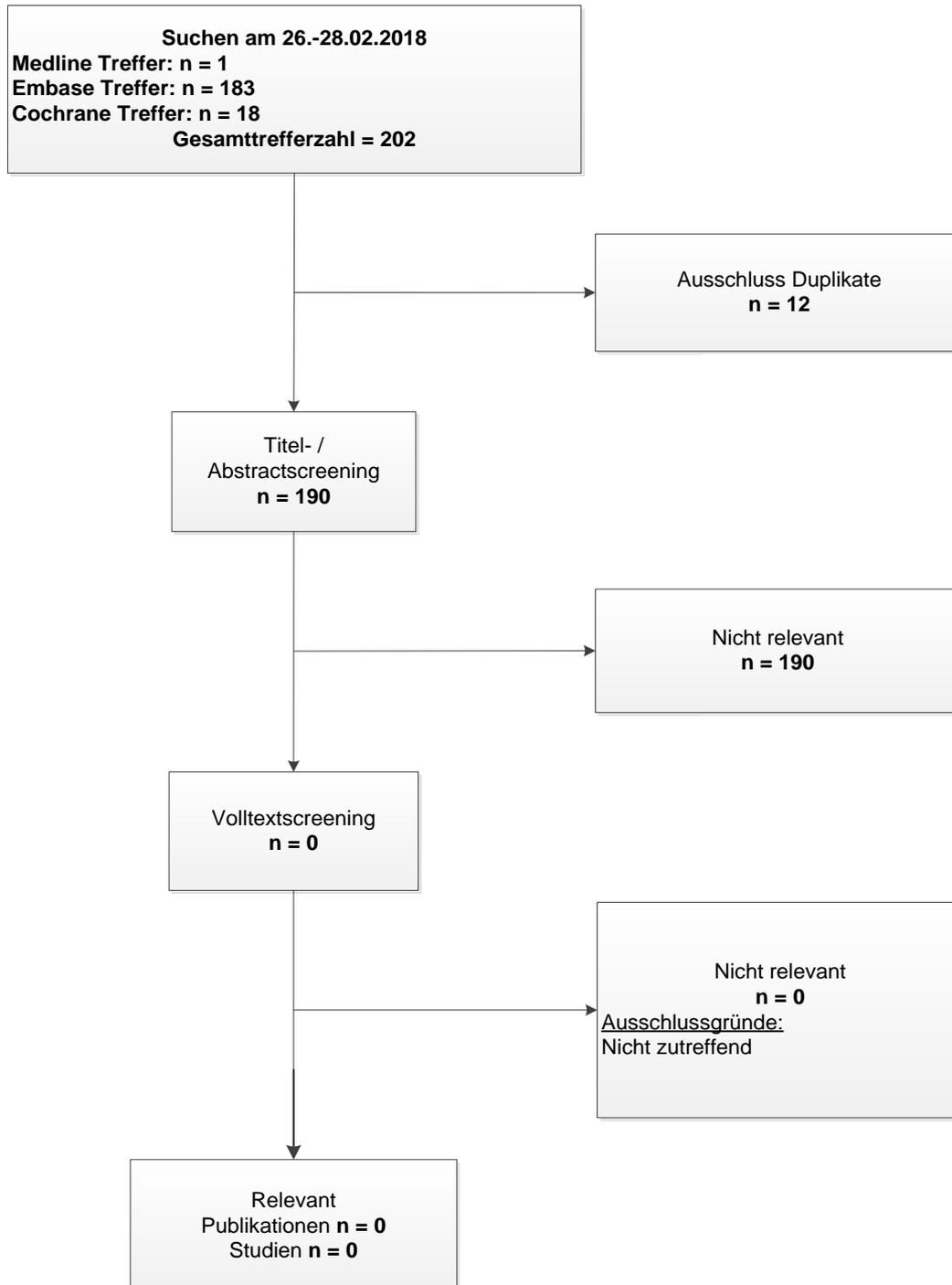


Abbildung 1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 4-2) 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 4-4: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	Nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Nicht zutreffend, da keine RCT vorliegen (siehe Hinweis unter Tabelle 4-2).

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-4 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 Studienregisterrecherchen wurden im Zeitraum vom 06.–07.03.2018 durchgeführt.

#### 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 4-5: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

#### 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 4-6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>Studiendesign</b> <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	<b>Population</b> <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	<b>Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)</b>	<b>Studiendauer</b> <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	<b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>	<b>Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte</b>
						-
						-
						-

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

Tabelle 4-7: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studie</b>	<b>&lt;Gruppe 1&gt;</b>	<b>&lt;Gruppe 2&gt;</b>	<b>&lt;Gruppe 3&gt;</b>	<b>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</b>

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

Tabelle 4-8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	<i>ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig</i>
<Studie 1>				
<Gruppe 1>				
<Gruppe 2>				

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

*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.*

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

#### **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 4-9: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

#### 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 4-10: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

##### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – 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 0). 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.

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

Tabelle 4-11: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

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 4-12: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

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 4-13: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung oben)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

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.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

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.

#### **4.3.1.3.2 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.*

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

#### **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.*

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Bewertung des Zusatznutzens identifiziert.

## **4.3.2 Weitere Unterlagen**

### **4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien**

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

#### **4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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*

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

#### **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.***

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

#### 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 4-14: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheitsbezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

##### 4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-15: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichstherapie 1>	<Vergleichstherapie 2>	<Vergleichstherapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

*Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.*

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

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

Tabelle 4-16: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

*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 4-18: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
<Studie 1>	

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

*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.*

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt, für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird, fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend: Es wurden keine RCT für die Durchführung indirekter Vergleiche identifiziert.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

##### 4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie**

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

##### Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-19: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
<Studie 1>	ja	ja	abgeschlossen	12 Monate	Medikament A, Medikament B, Placebo

Entsprechend den Anforderungen der Zulassungsbehörde finden sich im Zulassungsdossier keine nicht randomisierten vergleichenden Studien.

Alle an die Zulassungsbehörde übermittelten Studien (Zulassungsstudien), sämtliche Studien im Anwendungsgebiet, für die der Hersteller Sponsor ist oder war oder auf andere Weise beteiligt ist, werden daher im Abschnitt 4.3.2.3 (Weitere Untersuchungen) aufgeführt.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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 Informationen zum Studienstatus ist der 07.03.2018.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-19 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-20: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien vorliegen (siehe Hinweis unter Tabelle 4-19).

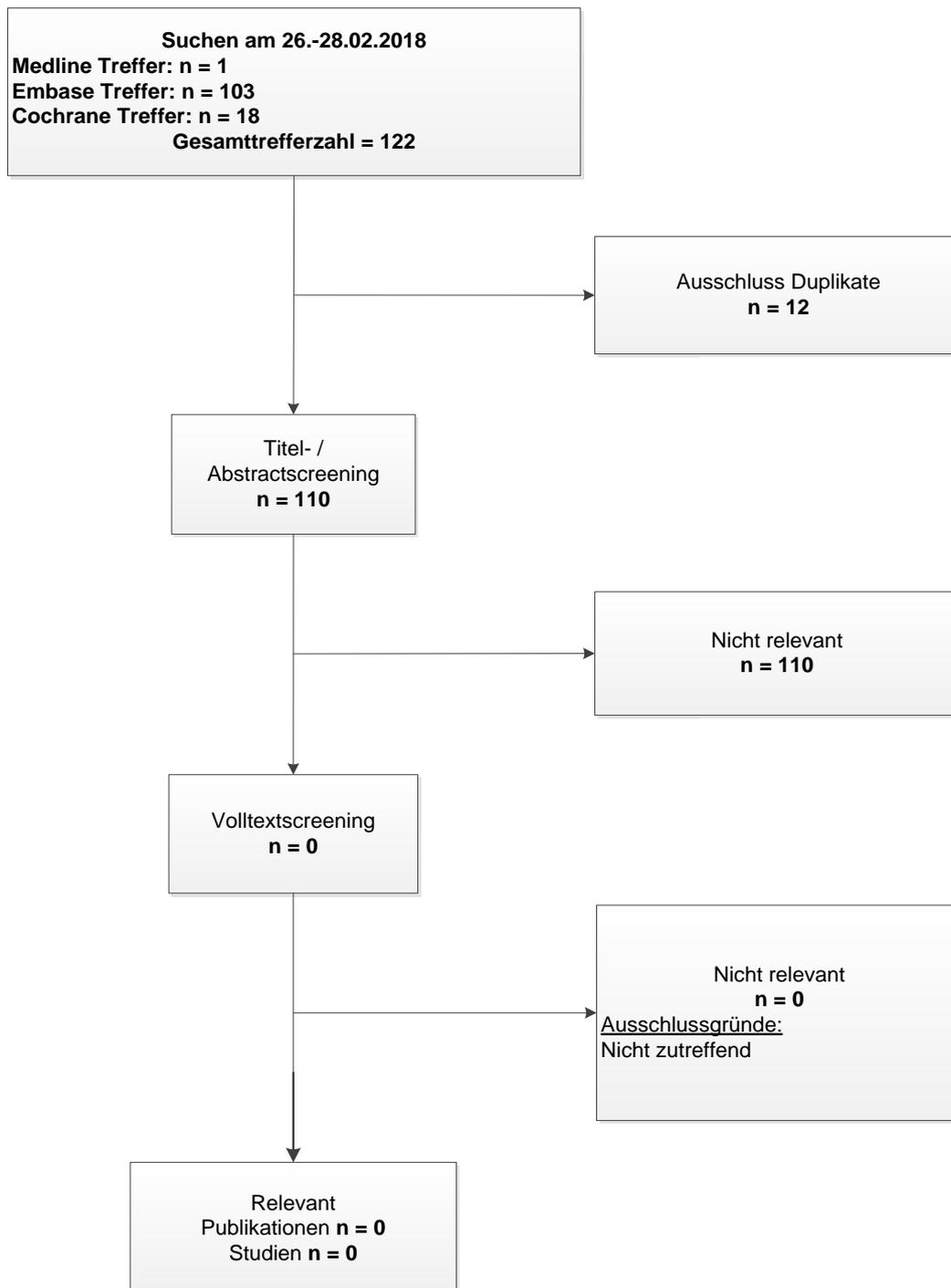
**Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

Abbildung 3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

**Studien aus der Suche in Studienregistern**

Tabelle 4-21: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
<Studie 1>	clinicaltrials.gov [6, 7]	ja	Nein	abgeschlossen

a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

Nicht zutreffend, da keine nicht randomisierten vergleichenden Studien von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zur geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmorococog alfa (Elocta®) vorliegen (siehe Hinweis unter Tabelle 4-19).

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-19 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 Studienregisterrecherchen wurden im Zeitraum vom 06.–07.03.2018 durchgeführt.

### **Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Tabelle 4-22: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
<Studie 1>	ja	ja	nein	ja [5]	ja [6, 7]	ja [8]
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Nicht zutreffend: Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zur geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmorococog alfa (Elocta®) identifiziert.

#### **4.3.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien**

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

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

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

Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zur geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta®) identifiziert.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

##### 4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Tabelle 4-24: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zur geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta®) identifiziert.

*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 4-25: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

*Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.*

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zur geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta®) identifiziert.

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

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zur geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta®) identifiziert.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

#### 4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.**

Nicht zutreffend. Es wurden keine nicht randomisierten vergleichenden Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) im Vergleich zur geeigneten zweckmäßigen Vergleichstherapie Efmoroctocog alfa (Elocta®) identifiziert.

#### 4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

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

#### 4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen 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 4-26: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) <sup>3)</sup>	Studiendauer	Therapiearme
261101 Dose-escalation Safety <sup>1</sup>	ja	ja	abgeschlossen	11 Monate	Kohorte 1: Octocog alfa (Advate®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend) <sup>3)</sup>	Studiendauer	Therapiearme
					Kohorte 2: Octocog alfa (Advate®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
261201 Pivotal (PROLONG-ATE) <sup>2</sup>	ja (3)	ja	abgeschlossen (4, 5)	18 Monate	Prophylaxe: Octocog alfa (Advate®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) Bedarf: Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
261202 Pediatric <sup>2</sup>	ja	ja	abgeschlossen (6, 7)	12 Monate	Kohorte <6 Jahre: Octocog alfa (Advate®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) Kohorte 6-12 Jahre: Octocog alfa (Advate®), Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
261204 Surgery	ja (8)	ja	abgeschlossen (9, 10)	33 Monate	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
261302 Continuation	nein	ja	laufend	50 Monate geplant	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
261203 PUP	nein	ja	laufend	60 Monate geplant	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
261303 PK-guided Prophylaxis	nein	ja	laufend	36 Monate geplant	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
261101 ADYNOVATE Drug Use-Results Survey	nein	ja	laufend	31 Monate geplant	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)
<p>1) Bei der Studie handelt es sich um eine reine Pharmakokinetikstudie mit einmaliger Gabe des Arzneimittels. Daher ist die Studie nicht direkt vergleichend in Bezug auf die Anforderungen analog den Abschnitten 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3.</p> <p>2) In der Studie wurden pharmakokinetische Parameter zwischen Octocog alfa (Advate®) und Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) verglichen. Die Studie ist jedoch nicht direkt vergleichend in Bezug auf die Anforderungen analog den Abschnitten 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3.</p> <p>3) Zu den Studien 261201, 261202 und 261204 sind Ergebnisse in den Studienregistern ClinicalTrials.gov und EU Clinical Trials Register veröffentlicht.</p>					

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-2 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 Informationen zum Studienstatus ist der 07.03.2018.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-26 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-27: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

<b>Studienbezeichnung</b>	<b>Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie</b>
261101 Dose-escalation Safety	Primäre Pharmakonetik-Studie (Phase I)
261202 Pediatric	Rurioctocog alfa pegol ist für die Behandlung von Kindern unter 12 Jahren nicht zugelassen
261302 Continuation	Es liegen noch keine Ergebnisse vor
261203 PUP	Es liegen noch keine Ergebnisse vor
261303 PK-guided Prophylaxis	Es liegen noch keine Ergebnisse vor
261101 ADYNOVATE Drug Use-Results Survey	Es liegen noch keine Ergebnisse vor

#### **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.*

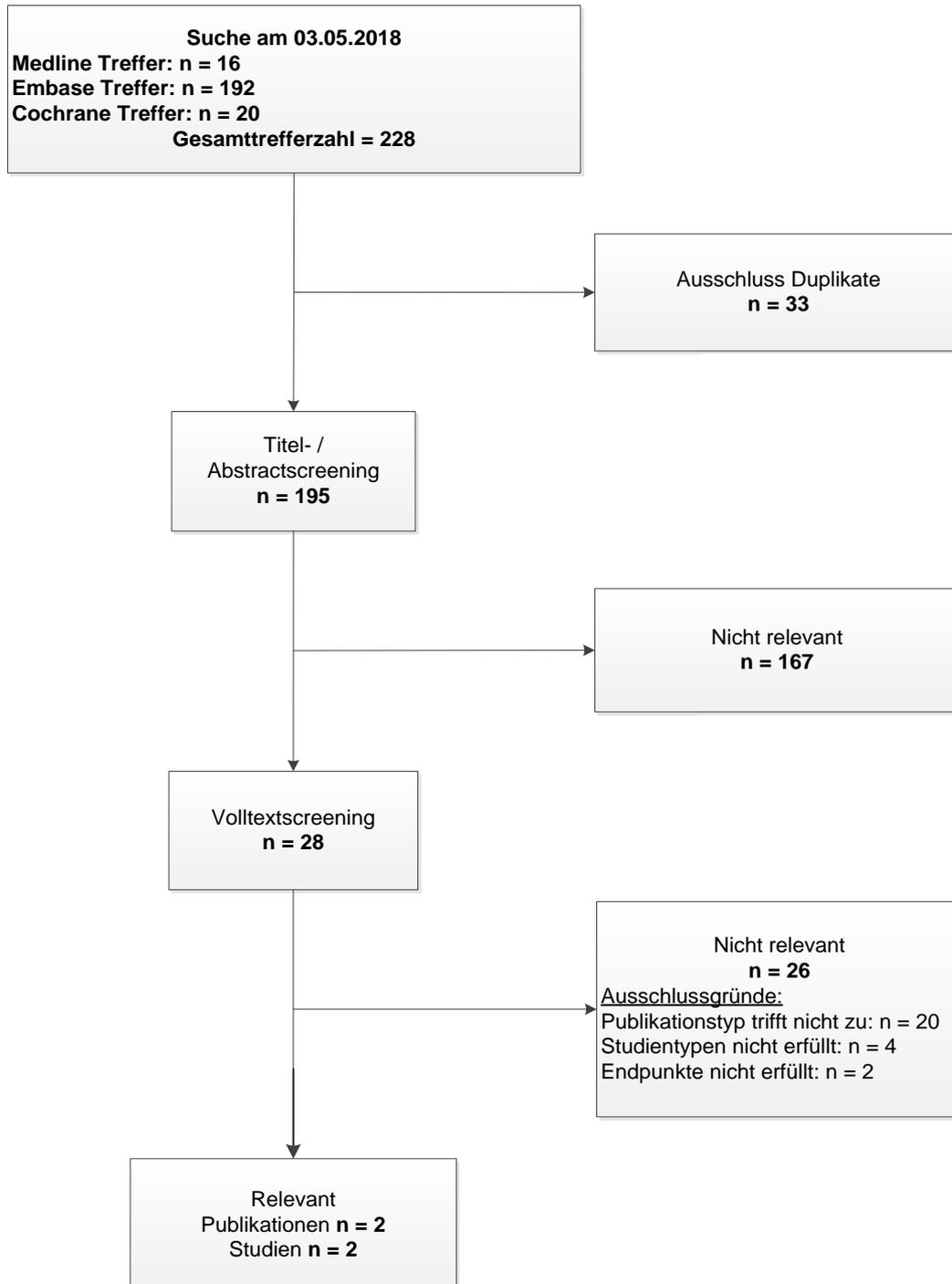


Abbildung 4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#### 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 Stu-

die 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 4-2) 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 4-28: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate)	Studie in Liste der Studien des phar- mazeutischen Un- ternehmers ent- halten (ja/nein)	Studie durch biblio- grafische Literatur- recherche identifi- ziert (ja/nein)	Status (abge- schlossen/ abge- brochen/ lau- fend)
261201 Pivotal (PRO- LONG- ATE)	clinicaltrials.gov, ICTRP WHO, EUCTR	ja	ja	abgeschlossen
261204 Surgery	clinicaltrials.gov, ICTRP WHO, EUCTR	ja	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-25 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 Studienregisterrecherchen wurden im Zeitraum vom 06.–07.03.2018 durchgeführt.

#### 4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.2.3.1.1, 4.3.2.3.1.2 und 4.3.2.3.1.3) 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 4-29: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
261201 Pivotal (PROLONGATE)	ja	ja	nein	ja (3)	ja (4, 5, 11-13)	ja (14)
261204 Surgery	ja	ja	nein	ja (8)	ja (9, 10, 15-18)	ja (19)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 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.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p>						

Die den Zulassungsbehörden vorgelegten Zulassungstudien werden nicht für den Nachweis eines Zusatznutzens von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) herangezogen. Nachfolgend sollen dennoch die Ergebnisse der relevanten Zulassungstudien dargestellt werden.

#### **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.***

Für die Zulassung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wurde ein klinisches Studienprogramm nach den Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde EMA durchgeführt. Die Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A.

Die Zulassungsstudien werden nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

#### **4.3.2.3.2.1 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 4-30: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
<b>Vorbehandelte Jugendliche und Erwachsene mit Hämophilie A</b>						
261201	Multizentrische, open-label, zweiar-mige Phase II/III-Studie	Vorbehandelte jugendliche (12 bis <18 Jahre) und erwachsene, männliche Patienten (≥ 18 bis 65 Jahre) mit schwerer Hämophilie A	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) Prophylaxe (n=121): 45 ± 5 I.E./kg, 2-mal wöchentlich (alle 3 bis 4 Tage)  Nach Bedarf (n=17): 10 bis 60±5 I.E./kg	6 Monate ± 2 Tage oder 50 Expositionstage, je nach dem, was als letztes eintrat  Für 6 Monate (geschätzte Dauer)	Australien, Bulgarien, Deutschland, Großbritannien, Israel, Japan, Südkorea, Litauen, Malaysia, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Schweden, Schweiz, Spanien, Tschechische Republik, Ukraine, USA  01/2013 bis 07/2014	Primärer Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate Sekundäre Endpunkte: Wirksamkeit - Rate des Behandlungserfolgs bei Blutungsepisoden - Anzahl benötigter Infusionen für die Behandlung von Blutungsepisoden - Zeitintervall zwischen Blutungsepisoden - Gewichtsadjustierter Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)  Sicherheit - Häufigkeit von unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen - Klinisch signifikante Veränderungen von Vitalzeichen und kli-

	<p>nischen Laborparametern</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Bestimmung der Immunogenität von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®): inhibitorische Antikörper gegen FVIII, sowie bindende Antikörper gegen FVIII, PEG-FVIII und PEG und anti-CHO Antikörper</li></ul> <p>Patientenberichtete Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Schweregrad von Blutungen und Schmerzen gemäß HaemoSYM-Fragebogen</li><li>- Physische HRQoL mittels SF-36-Fragebogen</li></ul> <p>Bestimmung von PK-Parametern nach erster und wiederholter Gabe und im Vergleich zu PK-Parametern von Advate®:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Plasmatische Halbwertszeit</li><li>- Mittlere Verweilzeit</li><li>- Gesamt-Clearance</li><li>- Inkrementelle Recovery</li><li>- AUC<sub>0-inf</sub></li><li>- Verteilungsvolumen im Steady State</li></ul>
--	---

						<ul style="list-style-type: none"> <li>- Maximale Plasmakonzentration</li> <li>- Zeit bis zur maximalen Plasmakonzentration</li> </ul> <p>Explorative Endpunkte: Bewertung des Gesundheitsnutzens mit Hilfe von:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- EQ-5D</li> <li>- Patientenzufriedenheit und –präferenz</li> <li>- Aktivitätsniveau</li> <li>- Verbrauch von Ressourcen im Gesundheitssystem (Hospitalisierung, Akutversorgung, Notfallversorgung)</li> </ul>
<b>Patienten mit chirurgischen Eingriffen</b>						
261204 (Interimsanalyse)	Multizentrische, open-label Phase III-Studie	Patienten mit schwerer Hämophilie A, die einen operativen Eingriff (kleinerer oder größerer elektiver, kleinerer Notfall) bzw. eine invasive zahnärztliche oder andere invasive Intervention benötigen  (n=15 [Interimsanalyse])	Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®): Präoperative PK-Messung: 60 ± 5 I.E./kg i.v.  Präoperative Initialdosis: patientenindividuell zur Erreichung der vorgegebenen Zielbereiche bzgl. FVIII  Intra- und postoperative Phasen:  Patientenindividuell	Ca. 36 Monate geplant	Bulgarien, Großbritannien, Litauen, Russische Föderation, Spanien, Schweiz, USA	<p>Primärer Endpunkt: Bestimmung der perioperativen hämostatischen Wirksamkeit</p> <p>Sekundäre Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmung des intra- und postoperativen Blutverlusts, des Blutvolumens, der roten Blutzellen, der Thrombozyten und anderer transfundierter Blutprodukte, Inzidenz von Blutungs-episoden und Bedarf</li> </ul>

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

	<p>zur Aufrechterhaltung der vorgegebenen Zielbereiche bzgl. FVIII</p>	<p>an zusätzlichen Interventionen sowie täglicher gewichtsadjustierter Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Bestimmung der Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> <li>- Bestimmung von PK-Parametern vor schweren chirurgischen Eingriffen</li> <li>- Bestimmung der inkrementellen Recovery nach erster Bolusinfusion vor der Operation</li> </ul>
<p>AUC: Area under the curve; CHO: Chinese hamster ovary; FVIII: Faktor VIII; PEG: pegyliert, Polyethylenglykol; PK: Pharmakokinetik</p>		

Tabelle 4-31: Charakterisierung der Interventionen – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienarm 1	Studienarm 2	Studienarm 3	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
261201	<p>Prophylaxe</p> <p>2-mal wöchentlich Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 45 ± 5 I.E./kg in Intervallen von 3 und 4 Tagen oder von 3,5 Tagen</p> <p>PK-Messungen</p> <p>1. PK-Messung mit Advate® (45 ± 5 I.E./kg)</p> <p>2. PK-Messung mit Adyonvi® (45 ± 5 I.E./kg)</p> <p>3. PK-Messung mit Adyonvi® (45 ± 5 I.E./kg)</p>	<p>Bedarfsbehandlung</p> <p>Nach Bedarf Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 10 - 60 I.E./kg</p>		<p>Screeningphase</p> <p>Zwischen Studieneinschluss und erster prophylaktischer oder bedarfsmäßiger Dosis durfte lediglich Octocog alfa (Advate®) verabreicht werden.</p> <p>Behandlungsphase</p> <p>Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) sollte nach einer 48-stündigen Auswaschphase nach der letzten Gabe von Octocog alfa (Advate®) bzw. nach der letzten PK-Messung erfolgen.</p>
261204	<p>Perioperative Phase</p> <p>Präoperative PK-Messung</p> <p>Einmalig Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 60±5 I.E./kg</p> <p>Patientenindividuelle, präoperative Initialdosis</p> <p>60 min vor Beginn des Eingriffs zur Erhöhung des FVIII-Plasmaspiegels auf 80-100% des Normbereichs (schwere Eingriffe) oder 30-60% des Normbereichs (leichte Eingriffe)</p> <p>Postoperative Phase</p> <p>Schwere Eingriffe</p> <p>Nach Entnahme einer Blutprobe zur Erhaltung der benötigten FVIII-Spiegel: 80% des Normbereichs 72 Stunden nach dem Eingriff, 50% an Tag 4-7 nach dem Eingriff, 30% von Tag 8 bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus; oder nach speziellem Substitutionsplan. Maximale Dosis: 100 I.E./kg. Maximaler Plasmaspiegel ggü. Normbereich: 180%</p> <p>Leichte Eingriffe</p> <p>Optionale Wiederbehandlung alle 8-24 Stunden nach dem Eingriff. FVIII-Zieltalspiegel für vor der Infusion: 30-60% des Normbereichs innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem Eingriff.</p>			
FVIII: Faktor VIII; KG: Körpergewicht; PK: Pharmakokinetik				

Tabelle 4-32: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, weitere Basisdaten projektabhängig
Studie 261201				Siehe Tabelle 4-33
Studie 261204				Siehe Tabelle 4-34

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen – Studie 261201 Pivotal

Parameter/Studienteil	Dosierungsregime		
	Prophylaxe	Bedarfsbehandlung	Gesamt
Anzahl Patienten (n)	121	17	138
Alter (Median [min-max])	28,0 (12–58)	32,0 (13–56)	29,0 (12–58)
Körpergewicht (MW [SD])	75,15 (18,783)	74,26 (12,426)	75,04 (18,087)
Körpergewicht (Median [min-max])	73,00 (39,5–137,5)	77,00 (48,0–91,0)	73,50 (39,5–137,5)
Körpergröße (MW [SD])	174,68 (9,468)	172,61 (9,363)	174,42 (9,462)
Abstammung (n [%])			
Asiatisch	27 (22,3)	6 (35,3)	33 (23,9)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (0,8)	0	1 (0,7)
Weiß	93 (76,9)	11 (64,7)	104 (75,4)
Andere	0	0	0
Ethnie (n [%])			
Hispanisch oder lateinamerikanisch	6 (5,0)	0	6 (4,4)
Nicht hispanisch oder lateinamerikanisch	115 (95,0)	17 (100,0)	132 (95,7)
Art der Vorbehandlung (n [%])			
Prophylaxe vor Studienbeginn	100 (82,6)	0	100 (72,5)
Nach Bedarf vor Studienbeginn	21 (17,4)	17 (100,0)	38 (27,5)
Anzahl Zielgelenken zu Studienbeginn (n [%])			
0	42 (34,7)	2 (11,8)	44 (31,9)
1	24 (19,8)	4 (23,5)	28 (20,3)
2	22 (18,2)	5 (29,4)	27 (19,6)
3	16 (13,2)	3 (17,6)	19 (13,8)
4	9 (7,4)	2 (11,8)	11 (8,0)

Parameter/Studienteil	Dosierungsregime		
	Prophylaxe	Bedarfsbehandlung	Gesamt
5	6 (5,0)	0	6 (4,3)
6	2 (1,7)	1 (5,9)	3 (2,2)
Blutgruppe (n [%])			
A	45 (37,2)	6 (35,3)	51 (37,0)
B	18 (14,9)	1 (5,9)	19 (13,8)
AB	10 (8,3)	3 (17,6)	13 (9,4)
0	39 (32,2)	6 (35,3)	45 (32,6)
Unbekannt	9 (7,4)	1 (5,9)	10 (7,2)
Art der Genmutation			
Inversion Intron 22	26 (21,7)	3 (17,6)	29 (21,0)
Andere	23 (19,2)	1 (5,9)	24 (17,4)
Unbekannt	71 (59,2)	13 (76,5)	84 (60,9)
Patienten mit HCV- oder HIV-Infektionen (n [%])			
HCV	65 (53,7)	12 (70,6)	77 (55,8)
HIV	16 (13,2)	2 (11,8)	18 (13,0)
Patienten mit hämophiler Arthropathie (n [%])			
Betroffene Patienten	72 (59,5)	8 (47,1)	80 (58,0)
Nicht betroffene Patienten	49 (40,5)	9 (52,9)	58 (42,0)
Jugendliche (12 bis 18 Jahre)			
Anzahl Patienten	23	2	25
Alter (MW [SD])	14,5 (1,53)	15,0 (N/A)	14,5 (1,58)
Alter (Median [min-max])	15,0 (12–17)	N/A (13–17)	15,0 (12–7)
Körpergewicht (MW [SD])	60,24 (11,765)	87,25 (N/A)	62,40 (13,554)
Körpergewicht (Median [min-max])	57,00 (39,5–83,6)	N/A (84,0–90,5)	59,00 (39,5–90,5)
Körpergröße (MW [SD])	169,73 (12,046)	172,50 (N/A)	169,96 (11,631)
Erwachsene (18 bis 65 Jahre)			
Anzahl Patienten (n)	98	15	113
Alter (MW [SD])	33,4 (11,18)	33,7 (9,74)	33,4 (10,96)
Alter (Median [min-max])	30,0 (18–58)	32,0 (19–56)	31,0 (18–58)
Körpergewicht (MW [SD])	78,65 (18,439)	72,53 (12,150)	77,83 (17,812)
Körpergewicht (Median [min-max])	76,00 (42,2–137,5)	74,00 (48,0–91,0)	76,00 (42,2–137,5)
Körpergröße (MW [SD])	175,84 (8,442)	172,62 (9,864)	175,41 (8,665)
HCV: Hepatitis C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienzvirus; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung			

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – Weitere Untersuchungen – Studie 261204 Surgery

Parameter	Angaben
Anzahl Patienten (n)	22
Alter in Jahren (MW [SD])	34,8 (13,47)
Alter in Jahren (Median [min-max])	32,5 (16–61)
Körpergewicht in kg (MW [SD])	80,25 (23,473)
Körpergewicht in kg (Median [min-max])	73,50 (48,0–138,4)
Körpergröße in cm (MW [SD])	174,91 (9,050)
Abstammung (n [%])	
Asiatisch	1 (4,5)
Schwarz	1 (4,5)
Weiß	20 (90,9)
Ethnie (n [%])	
Lateinamerikanisch	3 (13,6)
Nicht lateinamerikanisch	19 (86,4)
MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung	

*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.*

### **Studie 261201 Pivotal (PROLONG-ATE Study)**

#### ***Studiendesign***

Die Studie 261201 Pivotal war eine multizentrische, offene, zweiarmige Phase II/III-Studie an insgesamt 138 jugendlichen und erwachsenen, vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (3). Ziel der Studie war die Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit sowie die Erhebung von pharmakokinetischen (PK) Parametern und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität an Patienten, die mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) behandelt wurden. Die Patienten wurden entsprechend ihrem Behandlungsregime vor Studienbeginn dem Prophylaxe- oder Bedarfsarm zugeteilt.

### ***Fragestellung und Endpunkte***

Der **primäre Endpunkt** war die annualisierte Blutungsrate im Vergleich zwischen Patienten mit prophylaktischer Dosierung und Patienten mit Bedarfsmedikation.

Die **sekundären Endpunkte** waren in Bezug auf

- Wirksamkeit
  - die Rate des Behandlungserfolges (Anteil der Blutungen, bei denen der Behandlungserfolg mittels Efficacy Rating Scale als „excellent“ oder „good“ bewertet wurde)
  - Charakterisierung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) durch die Anzahl der Infusionen zur Behandlung einer Blutungsepisode sowie die Länge der Intervalle zwischen den Blutungsepisoden
  - Vergleich des gewichtsadjustierten Verbrauchs von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) zwischen den Behandlungsregimen
- Sicherheit
  - Die Immunogenität von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) (Auftreten inhibitorischer Antikörper gegen FVIII, Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>), Polyethylenglykol (PEG) und Anti-Chinese Hamster Ovary (CHO)-Antikörper
  - Häufigkeit unerwünschter Ereignisse (UE) und schwerwiegender unerwünschter Ereignisse (SUE)
  - Änderungen der Vitalzeichen und klinischen Laborparameter nach Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>)
- Patientenberichtete Endpunkte zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: SF-36- und Haemo-Sym-Fragebogen
- Pharmakokinetik: diverse Parameter nach initialer und wiederholter Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>), z. T. im Vergleich zu Octocog alfa (Advate<sup>®</sup>).

### ***Ein- und Ausschlusskriterien***

Die wesentlichen Einschlusskriterien waren die Diagnose einer schweren Hämophilie A mit einer FVIII-Aktivität im Plasma von <1 % sowie eine vorherige Behandlung mit FVIII-Konzentraten für mindestens 150 Expositionstage (ED). Die männlichen Patienten mussten zwischen 12 und 65 Jahre alt sein.

Das Vorliegen von inhibitorischen Antikörpern gegen FVIII ( $\geq 0,4$  Bethesda-Einheiten anhand der Nijmegen-Modifizierung des Bethesda-Assays oder in der Patientenhistorie), die Diagnose

eines hereditären oder erworbenen Gerinnungsdefekts außer Hämophilie A oder eine kürzliche Verwendung eines anderen PEGylierten Wirkstoffs führten zum Ausschluss des Patienten.

### ***Behandlung***

Die Patienten erhielten entweder eine Prophylaxe mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) in einer Dosierung von  $45 \pm 5$  IE/kg Körpergewicht zweimal pro Woche (Studienarm A) oder eine Behandlung nach Bedarf in einer Dosierung von 10 bis 60 IE/kg Körpergewicht (Studienarm B). Eine Teilpopulation von 25 Patienten aus Studienarm A wurde PK-Messungen unterzogen.

### ***Statistische Analyse***

Der primäre Endpunkt (Vergleich der Behandlungserfolgsrate zwischen prophylaktischer und Bedarfsmedikation) wurde mit Hilfe eines negativen binominalen Regressionsmodells analysiert, das die annualisierten Blutungsraten schätzte. Die prophylaktische Behandlung wurde als erfolgreich angesehen, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Rate zwischen den Behandlungsregimen nicht größer als 0,5 war (entsprechend einer 50 %-igen Reduktion der mittleren annualisierten Blutungsrate im Vergleich zur Bedarfsmedikation).

Die übrigen Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie 261201 können sehr gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Einerseits waren mehrere deutsche Studienzentren an der Studie beteiligt und darüber hinaus wurde die Studie an zahlreichen Studienzentren in westlichen Ländern inkl. der EU (z.B. Niederlande, Österreich, Schweden) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt. Zudem wurden insgesamt 75,4 % der Patienten der Abstammung „Weiß“ zugeordnet.

## **Studie 261204**

### ***Studiendesign***

Die multizentrische, offene Phase III-Studie 261204 Surgery hatte das Ziel, die Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bei vorbehandelten männlichen Patienten mit schwerer Hämophilie A zu bewerten, die sich einem chirurgischen oder anderem invasiven Eingriff unterzogen (8).

### ***Fragestellung und Endpunkte***

Der **primäre Endpunkt** von Studie 261204 Surgery war die Bestimmung der perioperativen Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gemäß des Global Hemostatic Efficacy Assessment (GHEA)-Scores.

Zu den **sekundären Endpunkten** gehörten hinsichtlich

- Wirksamkeit

- Messung des während und nach dem Eingriff auftretenden Blutverlusts sowie das Volumen des benötigten transfundierten Blutes, Erythrozyten, Thrombozyten und anderer Blutprodukte
- Häufigkeit von Blutungsepisoden und der Bedarf an zusätzlichen chirurgischen Interventionen
- Täglicher und gesamter gewichtsadjustierter Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) pro Patient
- Sicherheit
  - Auftreten unerwünschter Ereignisse (UE)
  - Veränderungen der Vitalzeichen und klinischen Laborparameter
- Pharmakokinetik
  - PK-Parameter vor schweren chirurgischen Eingriffen
  - Inkrementelle Recovery nach der initialen Bolusinjektion vor dem chirurgischen Eingriff

### ***Ein- und Ausschlusskriterien***

Die Patienten mussten zwischen 12 und 75 Jahre alt sein, eine FVIII-Aktivität <1 % aufzeigen und durften keine inhibitorischen Antikörper gegen FVIII aufweisen ( $\geq 0,4$  Bethesda-Einheiten gemäß Nijmegen-Modifizierung des Bethesda-Assays). Mindestens 150 Expositionstage gegenüber einem FVIII-Präparat waren Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. Es wurden Patienten eingeschlossen, die einen leichten oder schweren elektiven chirurgischen, einen leichten chirurgischen Notfalleingriff bzw. einen dentalen oder anderen invasiven Eingriff erhielten. Notfallpatienten, die einen schweren Eingriff benötigten, Patienten mit einer Thrombozytenzahl  $< 100 \times 10^9/l$  oder einer aktiven thrombotischen Erkrankung oder Patienten, die unter Fibrinolyse oder disseminierter, intravasculärer Koagulation (DIC) litten, durften nicht an der Studie teilnehmen. Ein weiteres Ausschlusskriterium war eine inkrementelle Recovery von  $< 1,5$  (IE/dl)/(IE/kg). Die Patienten konnten zeitgleich an einer anderen Studie zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) aktiv teilnehmen, diese abgeschlossen haben oder neu eingeschlossen worden sein.

### ***Behandlung***

Für die präoperative PK-Messung erhielten die Patienten  $60 \pm 5$  IE/kg Körpergewicht Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) als intravenöse Infusion. Die präoperative Initialdosis richtete sich für schwere Eingriffe nach den individuellen Ergebnissen der PK-Messung und für leichte Eingriffe nach der inkrementellen Recovery der Patienten sowie nach dem für den Eingriff benötigten FVIII-Plasmaspiegel. Die Dosierung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) sollte den

FVIII-Plasmaspiegel für schwere Eingriffe auf 80–100 % der Norm und für leichte Eingriffe auf 30–60 % der Norm erhöhen. Für die intra- und postoperative Phase erstellte der jeweilige Prüfarzt einen FVIII-Substitutionsplan basierend auf den laufenden Messungen der FVIII-Aktivität des Patienten. Die Gesamtdosis war abhängig von der Art des Eingriffs und dem Ausmaß der hämostatischen Anforderungen (*hemostatic challenge*) beim jeweiligen Patienten. In dieser Phase sollte die Dosierung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) den FVIII-Plasmaspiegel für schwere Eingriffe innerhalb der ersten postoperativen 72 Stunden auf mindestens 80 % der Norm und an den Tagen 4 bis 7 nach dem Eingriff auf mindestens 50 % der Norm erhöhen. Ab Tag 8 bis zur Entlassung sollte die Plasmaaktivität nicht unter 30 % fallen. Für leichte Eingriffe sollte die Plasmaaktivität für mindestens 24 Stunden etwa 30–60 % der Norm betragen.

### ***Statistische Analyse***

Für den primären Endpunkt wurden der Punktschätzer und die exakten Konfidenzintervalle auf dem 90 %-Niveau bestimmt für die Rate der Global Hemostatic Efficacy Assessments mit der Bewertung „excellent“ oder „gut“.

Die übrigen Endpunkte wurden deskriptiv ausgewertet.

### ***Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext***

Die Ergebnisse der Studie 261204 können gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragen werden. Es waren zwar keine deutschen Studienzentren an der Studie beteiligt, aber die Studie wurde an zahlreichen Studienzentren in westlichen Ländern inkl. Europas (z.B. Schweiz, Vereinigtes Königreich, Spanien) mit ähnlichen Bevölkerungsgruppen durchgeführt. Zudem wurden insgesamt 90,9 % der Patienten der Abstammung „Weiß“ zugeordnet.

#### **4.3.2.3.3 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 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
261201 Pivotal	-- <sup>a</sup>	nein	nein	nein>	ja	ja	-- <sup>a</sup>
261204 Surgery	-- <sup>a</sup>	nein	nein	nein	ja	ja	-- <sup>a</sup>

a: Nicht zutreffend, da es sich um nicht randomisierte Studien handelt.

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

Die folgende Begründung bezieht sich auf beide in Tabelle 4-35 genannten Studien 261201 Pivotal und 261204 Surgery.

Es handelt sich bei den Studien 261201 Pivotal und 261204 Surgery um nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studien. Sie gelten damit aufgrund des Studiendesigns als potenziell hoch verzerrt. Für die Studie 261201 Pivotal wurde ein Vergleich zwischen den Armen „Prophylaxe“ und „Bedarfsbehandlung“ durchgeführt. Die Zuteilung der Patienten zu diesen Gruppen erfolgte auf Basis des Behandlungsregimes vor Studienbeginn. In Bezug auf diesen Vergleich ist die Studie hoch verzerrt. In Bezug auf alle anderen Aspekte der Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol kann das Verzerrungspotenzial nicht beurteilt werden, da die Studie nicht vergleichend war. Dies gilt ebenso für Studie 261204 Surgery, die ebenfalls nicht vergleichend geplant und durchgeführt wurde.

**Verdeckung der Gruppenzuteilung:** Bei den Studien handelt es sich um nicht randomisierte, offene Studien (*open label*). Sofern in den Studien Gruppen unterschieden wurden, war die Gruppenzugehörigkeit nicht verdeckt.

**Verblindung der Patienten und behandelnden Personen:** Da es sich um offene Studien handelt, waren weder die Patienten noch die behandelnden Personen verblindet.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung:** Für keine der beiden Studien gibt es Hinweise darauf, dass die Berichterstattung nicht ergebnisunabhängig gewesen sein könnte.

**Sonstige Aspekte:**

Sonstige Aspekte sind nicht zu berücksichtigen. Alle relevanten Angaben zu Patienten, Patientenfluss, Methodik, geplanter Auswertung, Statistik sind in den Studienunterlagen (Protokoll, statistischer Analyseplan und Bericht) ausführlich dargelegt.

#### 4.3.2.3.4 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

#### 4.3.2.4 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens 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 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Annualisierte Blutungsrate	Hämostatische Wirkung	Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)	Intraoperativer Blutverlust	Unerwünschte Ereignisse
261201 Pivotal	ja <sup>a</sup>	ja	ja	ja	ja	nein	nein
261204 Surgery	ja <sup>a</sup>	nein	nein	ja	ja	ja	ja
a: Mortalität war nicht als zu untersuchender Endpunkt definiert, wurde jedoch durch den Endpunkt unerwünschte Ereignisse erfasst							

#### 4.3.2.4.1.1 Endpunkt annualisierte Blutungsrate – 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 4-37: Operationalisierung von Endpunkt annualisierte Blutungsrate – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
261201 Pivotal	Die Blutungsrate basiert auf allen Einzelblutungen, sowohl spontanen als auch traumatisch bedingten, die entweder im Patiententagebuch aufgezeichnet oder in den Aufzeichnungen des behandelnden Personals (Arzt, Schwester, Klinik) erfasst wurden.

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 4-38: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt annualisierte Blutungsrate in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
261201 Pivotal	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt (siehe Tabelle 4-35)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.*

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene:** Für die Studie 261201 Pivotal war primär ein Vergleich des Endpunkts annualisierte Blutungsrate zwischen dem Prophylaxe- und dem Bedarfsarm geplant. Aufgrund des Studiendesigns (nicht randomisiert, nicht kontrolliert) ist von einem hohen Verzerrungspotenzial auf Studienebene auszugehen. Die Studie 261204 Surgery wurde als nicht vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

**Verblindung Endpunkterheber:** Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

**Adäquate Umsetzung des Intention-To-Treat (ITT)-Prinzips:** Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde für das FAS (Full Analysis Set) ausgewertet. Dieses umfasste alle Patienten, die dem Prophylaxe- bzw. Bedarfsarm zugeordnet wurden. Alle Blutungsepisoden wurden bei der Analyse berücksichtigt.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung:** Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Berichterstattung ergebnisgesteuert gewesen sein könnte.

**Sonstige Aspekte:** Es sind keine sonstigen Aspekte zu berücksichtigen. Die verwendete statistische Methodik ist detailliert beschrieben und die verwendete Methodik war adäquat.

**Verzerrungspotenzial Endpunkt:** Für die Studie 261201 wurde eine vergleichende Analyse durchgeführt. Für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate ist aufgrund des Studiendesigns von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen. Die Studie 261204 Surgery wurde als nicht vergleichende Studie geplant und durchgeführt. Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-39: Ergebnisse für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate, FAS)

Studie	Statistik	Im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate		
		Prophylaxe	Bedarfsbehandlung	Ratio Prophylaxe/Bedarf
261201 Pivotal	N	120	17	NA
	Punktschätzer MW	4,3	43,7	0,1
	95% KI MW	3,4 ; 5,5	25,2 ; 74,8	0,06 ; 0,19
	p-Wert	NA	NA	<,001
FAS = Full Analysis Set; NA = nicht anwendbar				

Es kam zu insgesamt 591 **Blutungsepisoden**, von denen 230 im Prophylaxearm auftraten und 361 im Bedarfsarm. 39,6 % der Patienten im Prophylaxearm hatten keine Blutungsepisoden.

Die im Modell **geschätzte annualisierte Blutungsrate** lag im Prophylaxearm im Mittel bei 4,3 mit einem 95 %-Konfidenzintervall (95%KI) von 3,4–5,5, im Bedarfsarm bei 43,4 (95%KI 25,2–74,8). Die Rate Prophylaxe/Bedarf lag bei 0,1 (95%KI 0,06–0,19), wobei die obere Grenze des KI eindeutig unter 0,5 lag und die Kriterien für den Erfolg des Prophylaxe-Regimes damit erfüllt waren.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (annualisierte Blutungsrate, FAS)

Studie	Statistik	Annualisierte Blutungsrate	
		Prophylaxe	Bedarfsbehandlung
261201 Pivotal	N	120	17
	MW (SD)	4,7 (8,6)	40,8 (16,3)
	Median	1,9	41,5
	Q1 ; Q 3	0,0 ; 5,9	31,7 ; 51,1
	Min, max	0,0 ; 59,6	12,9 ; 67,9
FAS = Full Analysis Set			

Die **annualisierte Blutungsrate** lag im Prophylaxearm im Mittel bei  $4,7 \pm 8,6$ . Bezogen auf die Blutungsursache fand sich im Prophylaxearm eine mittlere Rate von  $2,9 \pm 7,1$  für spontane Blutungen und von  $1,8 \pm 3,1$  für verletzungsbedingte Blutungen. Im Bedarfsarm wurde eine mittlere annualisierte Blutungsrate von insgesamt  $40,8 \pm 16,3$  ermittelt. Diese teilte sich auf in eine mittlere Rate von  $26,0 \pm 19,6$  für spontane Blutungen und  $14,9 \pm 15,3$  für verletzungsbedingte Blutungen.

#### 4.3.2.4.1.2 Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) – 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 4-41: Operationalisierung von Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
261201 Pivotal	Die Blutungskontrolle als Erfolg bei der Behandlung von Blutungsepisoden wurde innerhalb von 24 h ( $\pm 2$ Stunden) mithilfe der Efficacy Rating Scale for Treatment of Bleeding Episodes beurteilt, deren Skala die Abstufungen exzellent, gut, moderat ("fair") und erfolglos umfasst.
261204 Surgery	Die Blutungskontrolle wurde mit dem Global Hemostatic Efficacy score (GHEA) bewertet. Die Bewertung erfolgte für jeden operativen Eingriff dreifach: A: Bewertung der intraoperativen hämostatischen Wirkung durch den operierenden Chirurgen B: Bewertung der postoperativen hämostatischen Wirkung am postoperativen Tag 1 durch den Studienarzt C: Bewertung der postoperativen hämostatischen Wirkung bei der letzten Studienvisite durch den Studienarzt Die Scores der drei Einzelbewertungen wurden zum Gesamtscore GHEA zusammengefasst, der die Skala exzellent, gut, moderat ("fair") und keine umfasst.

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 4-42: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
261201 Pivotal	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
261204 Surgery	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt (siehe Tabelle 4-35)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene:** Für diesen Endpunkt wurde für die Studie 261201 keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt. Die Studie 261204 Surgery wurde als nicht vergleichende Studie geplant und durchgeführt. **Verblindung Endpunkterheber:** Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips:** Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet. Für die Studie 261201 umfasste dies alle Patienten, die dem Prophylaxe- bzw. Bedarfsarm zugeordnet wurden. Alle Blutungsepisoden wurden bei der Analyse berücksichtigt. Für die Studie 261204 umfasste das FAS alle Patienten, für die mindestens eine Bewertung zur Blutungskontrolle vorlag.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung:** Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Berichterstattung ergebnisgesteuert gewesen sein könnte.

**Sonstige Aspekte:** Es sind keine sonstigen Aspekte zu berücksichtigen. Die verwendete statistische Methodik ist detailliert beschrieben und die verwendete Methodik war adäquat.

**Verzerrungspotenzial Endpunkt:** Für diesen Endpunkt wurde für die Studie 261201 keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt. Die Studie 261204 Surgery wurde nicht als vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

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

Tabelle 4-43: Ergebnisse für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (FAS)

Studie	Parameter	Statistik	Ergebnis
261201 Pivotal	Anteil von Blutungen mit einer Bewertung von exzellent oder gut	N	81
		Punktschätzer Anteil	0,96
		95% KI für Anteil	0,91 ; 0,98
		p-Wert	<.0001
FAS = Full Analysis Set			

In der Studie 261201 Pivotal wurde für 81 der insgesamt 138 Patienten der Erfolg bei der Behandlung von Blutungsepisoden beurteilt. Die Rate der mit „excellent“ bzw. „gut“ bewerteten Blutungsepisoden lag bei 0,96 (95%KI 0,91–0,98).

Tabelle 4-44: Ergebnisse für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 (FAS)

Studie	Parameter	N (%)	90% KI	95% KI
261204 Surgery	GHEA-Score „Behandlungserfolg“	24 von 24 (100,0)	88,3 bis 100,0	85,8 bis 100,0
	GHEA-Score exzellent	24 von 24 (100,0)	88,3 bis 100,0	85,8 bis 100,0
	GHEA-Score gut	0 von 24 (0,0)	0,0 bis 11,7	0,0 bis 14,2
FAS = Full Analysis Set; GHEA = Global Hemostatic Efficacy Assessment				

Der Studienreport zur Studie 261204 Surgery umfasst Angaben zu insgesamt 26 chirurgischen Eingriffen. Für 24 Eingriffe liegen Bewertungen zur hämostatischen Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mittels Global Hemostatic Efficacy Assessment Score (GHEA) vor. In allen 24 Fällen wurde die Wirksamkeit von den Operateuren intraoperativ als „excellent“ beurteilt. Hinsichtlich der postoperativen hämostatischen Wirksamkeit (ein Tag nach dem operativen Eingriff) war die Bewertung in 24 Fällen „excellent“, für 1 Fall eines kleineren operativen Eingriffs war die Bewertung „good“ und für 1 Fall liegt keine Bewertung vor. Die perioperative hämostatische Wirksamkeit (bei Entlassung oder am 14. Tag nach dem operativen Eingriff) wurde von den Operateuren für alle 26 Eingriffe (100 %) als „excellent“ bewertet.

#### 4.3.2.4.1.3 Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten – 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 4-45: Operationalisierung von Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
261201	Der gewichtsadjustierte Verbrauch wurde bestimmt auf Grundlage der Aufzeichnungen im Patiententagebuch zur Menge der Infusionen von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) und dem Gewicht des Patienten, wie es in der Klinik bestimmt wurde.
261204	Erfasst wurden Art und Menge (in ml) der infundierten Blutprodukte ab Beginn des chirurgischen Eingriffs bis 24 Stunden nach dessen Ende. Erfasst wurde zusätzlich der „Blood Salvage“, also die infundierte Menge von Blut aus autologer Transfusion bspw. aus Cell Saver. Außerdem wurden Art und Menge von infundierter Volumensubstitution und Volumenexpandern als Begleitmedikation dokumentiert (Anzahl und Menge von „Blood Salvage“, Erythrozyten, Thrombozyten und anderen Blutprodukten)

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 4-46: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verbindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
261201 Pivotal	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
261204 Surgery	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>

a: Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt (siehe Tabelle 4-35)

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene:** Für diesen Endpunkt wurde für die S keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt. Die Studie 261204 Surgery wurde nicht als vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

**Verblindung Endpunkterheber:** Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips:** Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet. Für die Studie 261201 umfasste dies alle Patienten, die dem Prophylaxe- bzw. Bedarfsarm zugeordnet wurden. Für die Studie 261204 umfasste das FAS alle Patienten, für die mindestens eine Bewertung zur Blutungskontrolle vorlag.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung:** Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Berichterstattung ergebnisgesteuert gewesen sein könnte.

**Sonstige Aspekte:** Es sind keine sonstigen Aspekte zu berücksichtigen. Die verwendete statistische Methodik ist detailliert beschrieben und die verwendete Methodik war adäquat.

**Verzerrungspotenzial Endpunkt:** Für diesen Endpunkt wurde für die Studie 261201 keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt. Die Studie 261204 Surgery wurde nicht als vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

*Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.*

Tabelle 4-47: Ergebnisse für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (Gewichtsadjustierter Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®), FAS)

Studie	Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol	Einheit	Verbrauch in IE/kg						
			N	MW (SD)	Min	Q1	Median	Q3	Max
261201 Pivotal	Je prophylaktische Infusion (IE/kg)	Infusion	5941	44,51 (4,556)	8,4	8,4	44,59	46,75	69,0
	Je Behandlung Blutungsepisode (bis zum Stop der Blutung) (IE/kg)	Blutung	592	37,44 (28,105)	6,8	21,22	30,87	45,22	400,0
	Je Blutungsepisode zum Erhalt der Hämostase (IE/kg)	Blutung	34	39,29 (34,206)	10,9	22,26	29,19	43,99	180,7

FAS = Full Analysis Set

In der Studie 261201 Pivotal lag der mediane Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) für die prophylaktische Behandlung bei 44,59 IE/kg Körpergewicht (Q1; Q3 (Interquartilsabstand) 42,56; 46,75) je Infusion. Die Anzahl der Infusionen lag im Mittel bei 8,07 ± 1,35 monatlich bzw. 1,86 ± 0,31 wöchentlich. Die Infusionen erfolgten im Mittel alle 4,90 ± 9,66 Tage. Der mediane Verbrauch für die Behandlung von Blutungsepisoden betrug 30,87

IE/kg Körpergewicht (Q1; Q3 21,22; 45,22) und 29,19 IE/kg Körpergewicht (Q1; Q3 22,26; 43,99) für den Erhalt der Hämostase bei Blutungsepisoden.

Tabelle 4-48: Ergebnisse für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 Pivotal (Täglicher gewichtsadjustierter Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®), FAS)

Periode	Art der Operation	N	MW (SD)	Median	Min ; Max	Q1 ; Q3
Verbrauch in IE/kg						
Studie 261204 Surgery						
Präoperativ	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	14	69,,442 (14,,4532)	64,194	51,32 ; 99,19	59,314 ; 81,400
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	7	56,,852 (14,,8899)	59,110	35,87 ; 77,29	44,387 ; 72,625
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	5	50,,928 (12,,2700)	51,798	39,17 ; 70,00	41,095 ; 52,579
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	26	62,,492 (15,,7678)	60,016	35,87 ; 99,19	51,798 ; 72,625
Postoperativ Tag 0	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	11	37,,082 (16,,0160)	28,565	18,38 ; 63,76	24,273 ; 49,593
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	6	31,,141 (7,,5641)	35,538	18,69 ; 36,50	24,708 ; 35,869
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	1	20,,762 (NA)	20,762	20,76 ; 20,76	20,762 ; 20,762
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	18	34,,195 (13,,6755)	32,015	18,38 ; 63,76	24,273 ; 47,073
Postoperativ Tag 1	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	14	62,005 (25,4147)	61,360	23,24 ; 99,19	42,863 ; 85,304
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	6	50,698 (29,2373)	42,967	24,71 ; 107,61	36,500 ; 49,440
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	4	45,388 (12,0692)	50,788	27,40 ; 52,58	38,452 ; 52,324
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	24	56,409 (24,8718)	50,788	23,24 ; 107,61	37,574 ; 72,401
Postoperativ Tag 2	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	13	52,445 (27,4771)	49,593	23,81 ; 99,57	28,318 ; 63,755
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	6	50,076 (30,9322)	43,813	24,71 ; 107,61	25,765 ; 54,750
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	19	51,697 (27,7558)	49,593	23,81 ; 107,61	26,816 ; 63,755

Periode	Art der Operation	N	MW (SD)	Median	Min ; Max	Q1 ; Q3
Verbrauch in IE/kg						
Postoperativ Tag 3	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	12	47,139 (27,1069)	37,724	20,51 ; 99,57	24,617 ; 59,482
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	5	39,943 (17,0764)	35,869	23,64 ; 60,75	24,708 ; 54,750
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	17	45,023 (24,2793)	35,869	20,51 ; 99,57	24,708 ; 59,446
Postoperativ Tag 4	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	12	38,009 (13,6782)	36,731	16,06 ; 62,76	30,602 ; 44,861
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	4	32,345 (5,3374)	34,086	24,71 ; 36,50	28,707 ; 35,983
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	16	36,593 (12,2194)	35,519	16,06 ; 62,76	30,602 ; 39,087
Postoperativ Tag 5	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	10	32,333 (15,1071)	25,877	11,75 ; 62,76	23,536 ; 39,678
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	2	31,775 (21,6822)	31,775	16,44 ; 47,11	16,443 ; 47,107
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	12	32,240 (15,1497)	25,877	11,75 ; 62,76	23,123 ; 43,392
Postoperativ Tag 6	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	7	35,198 (12,8578)	29,759	22,06 ; 56,78	23,685 ; 47,073
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	2	30,415 (19,7589)	30,415	16,44 ; 44,39	16,443 ; 44,387
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	9	34,135 (13,3132)	29,759	16,44 ; 56,78	23,685 ; 44,387
Postoperativ Tag 7	Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	2	136,808 (139,3781)	136,808	38,25 ; 235,36	38,253 ; 235,364
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>a</sup> )	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
	Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
	Alle (N = 26 <sup>a</sup> )	2	136,808 (139,3781)	136,808	38,253 ; 235,364	38,25 ; 235,36
a: Patienten gezählt entsprechend Einschluss über operativen Eingriff						

Periode	Art der Operation	N	MW (SD)	Median	Min ; Max	Q1 ; Q3
Verbrauch in IE/kg						
FAS = Full Analysis Set; NA = nicht anwendbar						

Für die Studie 261204 bleibt in Bezug auf den Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) festzuhalten: Die präoperative Loading Dose (zur Anhebung des FVIII-Spiegels auf 80–100 bzw. 30–60 % des Normalwerts bei größeren bzw. kleineren operativen Eingriffen) betrug im Mittel ( $\pm$  SD)  $69,4 \pm 14,5$  IE/kg für größere orthopädische Operationen,  $56,9 \pm 14,9$  IE/kg für größere nicht-orthopädische Eingriffe und  $50,9 \pm 12,3$  IE/kg für kleinere Operationen. Die mittlere tägliche Dosis je Patient bezogen auf alle operativen Eingriffe lag bei  $34,195 \pm 13,6755$  IE/kg,  $56,409 \pm 24,8718$  IE/kg,  $51,697 \pm 27,7558$  IE/kg,  $45,023 \pm 24,2793$  IE/kg,  $36,593 \pm 12,2194$  IE/kg,  $32,240 \pm 15,1497$  IE/kg,  $34,135 \pm 13,3132$  IE/kg sowie  $22,955 \pm 6,0531$  IE/kg an den postoperativen Tagen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 bzw. 7.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für Endpunkt Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. Blutprodukten aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 Pivotal (Bluttransfusionen, FAS)

Art der Operation		Zeitraum	N	MW (SD)	Median	Min ; Max	Q1 ; Q3
Volumen aller Blutprodukte (ml) <sup>a</sup>							
Studie 261204 Surgery							
Größere Eingriffe (N = 21 <sup>b</sup> )	Orthopädisch (N = 14 <sup>b</sup> )	IO	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
		PO	3	384,0 (132,49)	323,0	293 ; 536	293,0 ; 536,0
	Nicht-orthopädisch (N = 7 <sup>b</sup> )	IO	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA
		PO	1	600,0 (NA)	600,0	600,0 ; 600,0	600 ; 600
Kleinere Eingriffe (N= 5 <sup>b</sup> )	IO	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA	
	PO	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA	
Alle (N = 26 <sup>b</sup> )	IO	0	NA (NA)	NA	NA ; NA	NA ; NA	
	PO	4	438,0 (152,86)	429,5	308,0 ; 568,0	293 ; 600	
a: In der Studie wurden nur Erythrozytenkonzentrate transfundiert							
b: Patienten gezählt entsprechend Einschluss über operativen Eingriff							
FAS = Full Analysis Set; IO = intraoperativ; NA = nicht anwendbar; PO = postoperativ							

Drei Patienten mit größeren operativen Eingriffen erhielten insgesamt 5 Bluttransfusionen (packed red blood cells = Erythrozytenkonzentrate), die postoperativ nach 4 chirurgischen

Eingriffen verabreicht wurden. Das mittlere Volumen der Transfusionen betrug  $438,0 \pm 152,86$  ml (SD).

#### 4.3.2.4.1.4 Endpunkt intraoperativer Blutverlust – 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 4-50: Operationalisierung von Endpunkt intraoperativer Blutverlust – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
261204	Der Beschreibung des intraoperativen Blutverlusts dienten der erwartete und beobachtete Blutverlust ab Beginn des operativen Eingriffs bis zum Ende des Eingriffs bzw. der Entfernung einer etwaigen Drainage.

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 4-51: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt intraoperativer Blutverlust in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
261204 Surgery	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt (siehe Tabelle 4-35)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung,

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene:** Die Studie 261204 Surgery wurde nicht als vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

**Verblindung Endpunkterheber:** Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips:** Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet. Für die Studie 261204 umfasste das FAS alle Patienten, für die mindestens eine Bewertung zur Blutungskontrolle vorlag.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung:** Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Berichterstattung ergebnisgesteuert gewesen sein könnte.

**Sonstige Aspekte:** Es sind keine sonstigen Aspekte zu berücksichtigen. Die verwendete statistische Methodik ist detailliert beschrieben und die verwendete Methodik war adäquat.

**Verzerrungspotenzial Endpunkt:** Die Studie 261204 Surgery wurde nicht als vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

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

Tabelle 4-52: Ergebnisse für Endpunkt intraoperativer Blutverlust aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261204 Surgery (FAS)

Zeitraum	Parameter	Statistik	Größere Eingriffe (N = 21 <sup>a</sup> )		Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	Alle operati- ven Ein- griffe (N = 26 <sup>a</sup> )
			Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	Nicht-orthopä- disch (N = 7 <sup>a</sup> )		
Studie 261204						
Intraoperativ	Tatsächlicher Blutverlust <sup>b</sup>	N	14	6	5	25
		MW (SD)	46,4 (76,85)	18,8 (24,18)	14,0 (21,04)	33,3 (60,21)
		Median	10,0 ; 30,0	3,0 ; 50,0	0,0 ; 15,0	4,0 ; 30,0
		Q1 ; Q3	10,0 ; 30,0	3,0 ; 50,0	0,0 ; 15,0	4,0 ; 30,0
		Min; Max	0 ; 250	1 ; 50	0 ; 50	0 ; 250
	Erwarteter Blutverlust	N	14	7	5	26
		MW (SD)	146,3 (149,99)	34,6 (53,52) 44,0	44,0 (87,42)	96,5 (128,93)
		Median	150,0	10,0	5,0	20,0
		Q1 ; Q3	10,0 ; 150,0	5,0 ; 50,0	0,0 ; 15,0	5,0 ; 150,0
		Min; Max	0 ; 500	2 ; 150	0 ; 200	0 ; 500
	Differenz zum erwarteten maximalen Blutverlust <sup>c</sup>	N	14	6	5	25
		MW (SD)	99,9 (98,73)	18,2 (40,15)	30,0 (94,27)	66,3 (92,78)
		Median	125,0	1,5	0,0	6,0
		Q1 ; Q3	0,0 ; 140,0	0,0 ; 6,0	0,0 ; 0,0	0,0 ; 135,0
		Min; Max	0 ; 308	0 ; 100	-45 ; 195	-45 ; 308
	Erwarteter maximaler Blutverlust	N	14	7	5	26
		MW (SD)	419,3 (584,52)	69,4 (95,09)	47,0 (86,43)	253,5 (463,08)
		Median	300,0	20,0	5,0	100,0
		Q1 ; Q3	100,0 ; 300,0	5,0 ; 150,0	0,0 ; 30,0	7,0 ; 300,0
		Min; Max	0 ; 2000	4 ; 250	0 ; 200	0 ; 2000
Differenz zum	N	14	6	5	25	

Zeitraum	Parameter	Statistik	Größere Eingriffe (N = 21 <sup>a</sup> )		Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	Alle operati- ven Ein- griffe (N = 26 <sup>a</sup> )
			Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	Nicht-orthopä- disch (N = 7 <sup>a</sup> )		
	erwarteten maximalen Blutverlust <sup>c</sup>	MW (SD)	372,9 (525,95)	58,8 (79,21)	33,0 (93,31)	229,5 (424,16)
		Median	275,0	25,0	0,0	100,0
		Q1 ; Q3	95,0 ; 290,0	3,0 ; 100,0	0,0 ; 15,0	4,0 ; 280,0
		Min; Max	0 ; 1750	0 ; 200	-45 ; 195	-45 ; 1750
Postoperativ <sup>d</sup>	Tatsächlicher Blutverlust <sup>b</sup>	N	9	4	3	16
		MW (SD)	574,4 (533,02)	16,8 (32,18)	1,3 (2,31)	327,6 (485,13)
		Median	750,0	1,0	0,0	10,0
		Q1 ; Q3	15,0 ; 1100,0	0,0 ; 33,5	0,0 ; 4,0	0,0 ; 825,0
		Min; Max	0 ; 1200	0 ; 65	0 ; 4	0 ; 1200
	Erwarteter Blutverlust	N	14	7	5	26
		MW (SD)	339,1 (332,93)	12,4 (18,91)	40,0 (89,44)	193,6 (291,14)
		Median	213,5	1,0	0,0	27,5
		Q1 ; Q3	30,0 ; 700,0	0,0 ; 25,0	0,0 ; 0,0	0,0 ; 300,0
		Min; Max	0 ; 700	0 ; 50	0 ; 200	0 ; 700
	Differenz zum erwarteten maximalen Blutverlust <sup>c</sup>	N	9	4	3	16
		MW (SD)	-146,7 (252,15)	4,5 (16,66)	65,3 (113,16)	-69,1 (210,58)
		Median	-50,0	4,0	0,0	-7,5
		Q1 ; Q3	-400,0 ; -15,0	-7,5 ; 16,5	0,0 ; 196,0	-125,0 ; 4,0
		Min; Max	-500 ; 295	-15 ; 25	0 ; 196	-500 ; 295
	Erwarteter maximaler Blutverlust	N	14	7	5	26
		MW (SD)	605,0 (554,60)	32,0 (55,14)	40,0 (89,44)	342,1 (495,82)
		Median	450,0	2,0	0,0	75,0
		Q1 ; Q3	100,0 ; 1200,0	0,0 ; 50,0	0,0 ; 0,0	0,0 ; 600,0
		Min; Max	0 ; 1200	0 ; 150	0 ; 200	0 ; 1200
	Differenz zum erwarteten maximalen Blutverlust <sup>c</sup>	N	9	4	3	16
		MW (SD)	181,1 (218,39)	38,3 (37,40)	65,3 (113,16)	123,7 (178,97)
		Median	100,0	34,0	0,0	67,5
		Q1 ; Q3	0,0 ; 300,0	9,0 ; 67,5	0,0 ; 196,0	0,0 ; 148,0
		Min; Max	-15 ; 595	0 ; 85	0 ; 196	-15 ; 595
Gesamt Peri- operativ <sup>e</sup>	Tatsächlicher Blutverlust <sup>b</sup>	N	14	6	5	25
		MW (SD)	579,4 (600,80)	61,7 (120,65)	14,8 (20,68)	342,2 (522,93)
		Median	246,0	5,5	9,0	50,0
		Q1 ; Q3	15,0 ; 1210,0	3,0 ; 50,0	0,0 ; 15,0	5,0 ; 305,0
		Min; Max	0 ; 1450	1 ; 305	0 ; 50	0 ; 1450
	Erwarteter	N	14	7	5	26

Zeitraum	Parameter	Statistik	Größere Eingriffe (N = 21 <sup>a</sup> )		Kleinere Eingriffe (N = 5 <sup>a</sup> )	Alle operati- ven Ein- griffe (N = 26 <sup>a</sup> )
			Orthopädisch (N = 14 <sup>a</sup> )	Nicht-orthopä- disch (N = 7 <sup>a</sup> )		
	Blutverlust	MW (SD)	552,1 (458,98)	39,9 (61,75)	43,0 (88,01)	316,3 (423,30)
		Median	675,0	20,0	0,0	40,0
		Q1 ; Q3	30,0 ; 1000,0	5,0 ; 50,0	0,0 ; 15,0	5,0 ; 800,0
		Min; Max	0 ; 1000	3 ; 175	0 ; 200	0 ; 1000
Differenz zum erwarteten maximalen Blutverlust <sup>c</sup>	N	14	6	5	25	
	MW (SD)	-27,3 (269,32)	-18,5 (125,54)	28,2 (93,55)	-14,1 (210,97)	
	Median	-5,0	2,5	0,0	0,0	
	Q1 ; Q3	-210,0 ; 25,0	0,0 ; 14,0	0,0 ; 0,0	-50,0 ; 20,0	
	Min; Max	-450 ; 513	-255 ; 125	-50 ; 191	-450 ; 513	
Erwarteter maximaler Blutverlust	N	14	7	5	26	
	MW (SD)	1012,1 (846,96)	80,0 (110,41)	46,0 (87,06)	575,4 (780,22)	
	Median	1500,0	20,0	0,0	125,0	
	Q1 ; Q3	100,0 ; 1500,0	6,0 ; 150,0	0,0 ; 30,0	20,0 ; 1500,0	
	Min; Max	30 ; 2600	5 ; 300	0 ; 200	0 ; 2600	
Differenz zum erwarteten maximalen Blutverlust <sup>c</sup>	N	14	6	5	25	
	MW (SD)	432,7 (694,34)	28,3 (131,05)	31,2 (92,65)	255,4 (554,84)	
	Median	122,5	5,5	0,0	64,0	
	Q1 ; Q3	50,0 ; 400,0	0,0 ; 64,0,0	0,0 ; 15,0	6,0 ; 250,0	
	Min; Max	15 ; 2313	-155 ; 250	-50 ; 191	-155 ; 2313	

a: Anzahl Patienten  
b: Bestimmt mittels Drainagevolumen und geschätzter Blutverlust in Tupfer und Tücher, die während des Eingriffs verwendet wurden  
c: Erwarteter mittlerer oder maximaler Blutverlust minus tatsächlicher Blutverlust  
d: Ab Ende des Eingriffes bis 24 Stunden postoperativ  
e: Vom Beginn des Eingriffes bis zur Entlassung oder Tag 14, je nachdem, was zuerst eintritt  
FAS = Full Analysis Set

Schätzungen zum intraoperativen Blutverlust lagen vor für 14 von 14 größeren orthopädischen Eingriffen, 6 von 7 nicht orthopädischen Eingriffen und 5 von 5 kleineren Eingriffen. Der mediane beobachtete Blutverlust betrug 10,0 ml (Q1; Q3 10,0; 30,0) für größere orthopädische Eingriffe, 4,5 ml (Q1; Q3 3,0; 50,0) für größere nichtorthopädische Eingriffe und 5,0 ml (Q1; Q3 0,0; 15,0) für kleinere operative Eingriffe. Für größere orthopädische Operationen war der intraoperative Blutverlust beträchtlich geringer als prognostiziert: Die mediane Differenz zum prognostizierten Wert betrug 125,0 ml (Q1; Q3 0,0; 140). Für andere größere sowie kleinere Operationen war der Blutverlust ähnlich dem prognostizierten Wert und die mediane Differenz von diesem mit im Median 1,5 ml (Q1; Q3 0,0; 6,0) bzw. 0,0 ml (Q1; Q3 0,0; 0,0) gering.

Für größere operative Eingriffe wurde der mediane postoperative Blutverlust (vom Beginn des Eingriffs bis zur Entlassung bzw. zum 14. Tag nach dem Eingriff) auf 50 ml (Q1; Q3 7,0; 1000,0) geschätzt. Schätzungen zum postoperativen Blutverlust (ab Ende des Eingriffs bis 24 Stunden danach) lagen für 16 von 26 Eingriffen vor. Der mediane Blutverlust betrug für größere orthopädische Operationen 750,0 ml (Q1; Q3 15,0; 1100,0), 1,0 ml (Q1; Q3 0,0; 33,5) für größere nichtorthopädische Eingriffe und 0,0 ml (Q1; Q3 0,0; 4,0) für kleinere chirurgische Eingriffe. Die medianen Abweichungen vom prognostizierten Blutverlust lagen 50,0 ml höher bei größeren orthopädischen Eingriffen, 4 ml niedriger bei nichtorthopädischen Eingriffen und für kleinere operative Eingriffe lag die mediane Abweichung bei 0,0 ml. Der gesamte perioperative Blutverlust (vom Beginn des Eingriffs bis zur Entlassung bzw. 14 Tage nach dem Eingriff) lag im Median bei 246,0 ml (Q1; Q3 15,0; 1210,0) für größere orthopädische Operationen (n=14), 5,5 ml (Q1; Q3 3,0; 50,0) für größere nichtorthopädische Eingriffe (n=6) und 9,0 ml (Q1; Q3 0,0; 15,0) für kleinere Operationen (n=5). Die Abweichungen vom prognostizierten Wert lagen bei 122,5 ml (Q1; Q3 50,0; 400,0), 5,5 ml (Q1; Q3 0,0; 64,0) bzw. 0,0 ml (Q1; Q3 0,0; 15,0).

#### **4.3.2.4.1.5 Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – 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 4-53: Operationalisierung von Endpunkt unerwünschte Ereignisse (UE) – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
261201	<p>Die Immunogenität von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wurde durch die Bestimmung folgender Antikörper bewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemmende Antikörper gegen FVIII, mithilfe der Nijmegen-Modifikation des Bethesda-Assays</li> <li>• Bindende Antikörper gegen FVIII, Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Polyethylenglykol (PEG); jeweils IgG- und IgM-Antikörper durch ELISA-Bestimmung</li> <li>• Antikörper gegen CHO-Zellen</li> </ul> <p>Ein UE ist definiert als jedes unerwünschte medizinische Vorkommen bei einem Patienten, dem das zu prüfende Arzneimittel verabreicht wurde, wobei das Ereignis nicht notwendigerweise in kausaler Beziehung zur Behandlung stehen muss.</p> <p>Ein schwerwiegendes UE (SUE) ist definiert als ein unerwünschtes medizinisches Vorkommen das unabhängig von der Dosierung eines oder mehrere der folgenden Kriterien erfüllt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ausgang fatal oder tödlich (inkl. fetaler Tod)</li> <li>• Lebensbedrohlich: Definiert als ein Ereignis beim Patienten, dass nach Beurteilung des Prüfarztes mit einem tödlichen Risiko während des Ereignisses einherging; dies bezieht sich nicht auf ein Ereignis, dass hypothetisch tödlich hätte sein können, wenn es schwerwiegender gewesen wäre.</li> <li>• Notwendigkeit der stationären Aufnahme oder Verlängerung einer bereits durchgeführten stationären Behandlung; die stationäre Aufnahme bezieht sich auf jede stationäre Einweisung, unabhängig von der Länge des Aufenthalts</li> <li>• Resultiert in anhaltender oder bedeutender Behinderung/Invalidität (bspw, substantielle Beeinträchtigung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen umzusetzen)</li> <li>• Resultiert in angeborenen Störungen/Anomalien</li> <li>• Ist ein medizinisch relevantes Ereignis: Ein medizinisches Ereignis, das nicht unmittelbar lebensbedrohlich ist oder tödlich endet oder eine stationäre Aufnahme erfordert, aber den Patienten gefährden könnte oder eine medizinische/chirurgische Intervention erforderlich machen könnte, um einen der oben genannten Ausgänge zu verhindern</li> </ul>
261204	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auftreten von neutralisierenden FVIII-Hemmkörpern</li> <li>• Auftreten von bindenden Antikörpern gegen FVIII, Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und PEG</li> <li>• Auftreten von Antikörpern gegen CHO-Zellen</li> <li>• Thrombotische Ereignisse</li> <li>• Andere UEs in Zusammenhang mit dem zu prüfenden Arzneimittel</li> <li>• Klinisch relevante Veränderungen der Vitalzeichen und von Laborparametern (hämatologisch, klinisch-chemisch und virologisch)</li> </ul>
<p>CHO = Chinese Hamster Ovary; FVIII Faktor VIII, PEG = Polyethylenglykol, pegyliert; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis</p>	

*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 4-54: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt UE in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
261201 Pivotal	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
261204 Surgery	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>

a: Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt (siehe Tabelle 4-35)

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung,*

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene:** Für diesen Endpunkt wurde für die Studie 261201 keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt. Die Studie 261204 Surgery wurde nicht als vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

**Verblindung Endpunkterheber:** Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips:** Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde für das SAS ausgewertet. Dieses umfasste in beiden Studien alle Patienten, die mindestens eine Dosis von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) erhalten hatten.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung:** Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Berichterstattung ergebnisgesteuert gewesen sein könnte.

**Sonstige Aspekte:** Es sind keine sonstigen Aspekte zu berücksichtigen. Die verwendete statistische Methodik ist detailliert beschrieben und die verwendete Methodik war adäquat.

**Verzerrungspotenzial Endpunkt:** Für diesen Endpunkt wurde für die Studie 261201 keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt. Die Studie 261204 Surgery wurde nicht als vergleichende Studie geplant und durchgeführt.

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE für die Studie 261201 (SAS)

Studie	Art der UE	Anzahl UE	Anzahl Patienten (N = 137) n (%)
261201 Pivotal	Todesfälle	0	0 (0,0)
	Inhibitorische AK gegen FVIII	0	0 (0,0)
	UE gesamt	171	73 (53,3)
	SUE gesamt	5	5 (3,6)
	Davon SUE related <sup>a</sup>	0	0 (0,0)
	Nicht-SUE gesamt	166	70 (51,1)
	Davon Nicht-SUE related	8	7 (5,1)
	Zeitlich assoziierte <sup>b</sup> UE	79	
	Davon temporally associated SUE	1	
	Abbruch wegen UE		4 (2,9)

a: Related = Auftreten der UE wurde im kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bewertet

b: Zeitlich assoziiert = Beginn innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion des zu prüfenden Arzneimittels

AK = Antikörper; FVIII = Faktor VIII; SAS = Safety Analysis Set; SUE = schwerwiegende unerwünschte Wirkung; UE = unerwünschte Wirkung

Tabelle 4-56: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE nach System-Organ-Klasse für die Studie 261201 (SAS)

MeDRA System-Organ-Klasse	Nicht SUE gesamt n UE (n Patienten)	Nicht-SUE related <sup>a</sup> n UE (n Patienten)	SUE gesamt n UE (n Patienten)	SUE related <sup>a</sup> n UE (n Patienten)
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Herzerkrankungen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Augenerkrankungen	4 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	22 (13)	2 (2)	0 (0)	0 (0)
Allgemeine Erkrankungen	4 (3)	2 (2)	0 (0)	0 (0)

MeDRA System-Organ-Klasse	Nicht SUE gesamt n UE (n Patien- nen)	Nicht-SUE related <sup>a</sup> n UE (n Patien- nen)	SUE gesamt n UE (n Patien- nen)	SUE related <sup>a</sup> n UE (n Patien- nen)
und Beschwerden am Verab- reichungsort				
Leber- und Gallenerkrankun- gen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Infektionen und parasitäre Er- krankungen	54 (37)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (11)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Untersuchungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Stoffwechsel- und Ernäh- rungsstörungen	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Skelettmuskulatur-, Bindege- webs- und Knochenerkran- kungen	23 (12)	1 (1)	2 (2)	0 (0)
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	1 (1)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Erkrankungen des Nervensys- tems	15 (8)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Psychiatrische Erkrankungen	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Ge- schlechtsorgane und der Brustdrüse	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediasti- nums	8 (6)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	5 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gefässerkrankungen	3 (3)	1 (1)		
a: Related = Auftreten der UE wurde im kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bewertet				
SAS = Safety Analysis Set; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis				

Über die gesamte Studiendauer der Studie 261201 ereigneten sich fünf schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in 5/137 (3,6%) der Patienten, die mit Rurioctocog alfa pegol behandelt wurden. Keines der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse war mit der Behandlung kausal assoziiert.

Zwei der fünf SUEs (Osteoarthritis, Humerusfraktur) traten in der Systemorganklasse Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen auf; ein SUE (Herpes zoster-Infektion neurologisch) in der Systemorganklasse Infektionen und parasitäre Erkrankungen; ein SUE in

der Systemorganklasse Gefäßerkrankungen; ein SUE (Neuroendokrines Karzinom) in der Systemorganklasse Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen).

Die Systemorganklassen mit den häufigsten nicht-schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen waren: Infektionen und parasitäre Erkrankungen (54), Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (23), und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (22).

Tabelle 4-57: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Zeitlich assoziierte UE, die mehr als einmal auftraten, für die Studie 261201 (SAS)

Bezeichnung der zeitlich assoziierten <sup>a</sup> UE	Anzahl UE	Anzahl Patienten (N = 137) n (%)	UE/100 Infusionen <sup>b</sup> (N = 6753 <sup>c</sup> )	UE/Jahr <sup>d</sup> (N = 68,3 <sup>e</sup> )
Kopfschmerz	8	6 (4,4)	0,118	0,117
Nasopharyngitis	6	6 (4,4)	0,089	0,088
Infekt der oberen Atemwege	4	4 (2,9)	0,059	0,059
Influenza	3	2 (1,5)	0,044	0,044
Weichteilverletzung	3	1 (0,7)	0,044	0,044
Diarrhö	2	2 (1,5)	0,030	0,029
Schmerzen an der Injektionsstelle	2	1 (0,7)	0,030	0,029
Zahnschmerzen	2	2 (1,5)	0,030	0,029
Rückenschmerzen	3	2 (1,5)	0,044	0,044
Übelkeit	2	2 (1,5)	0,030	0,029
Osteoarthritis	2	2 (1,5)	0,030	0,029
Virusinfekt	2	2 (1,5)	0,030	0,029
Arthralgie	2	2 (1,5)	0,030	0,029
Zahnkaries	2	1 (0,7)	0,030	0,029

a: Zeitlich assoziiert = Beginn innerhalb von 24 Stunden nach der Infusion des zu prüfenden Arzneimittels  
b: Anzahl der UE dividiert durch die Gesamtzahl der Infusionen multipliziert mit 100  
c: Gesamtzahl der Infusionen mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)  
d: Anzahl der UE dividiert durch die Summe der Beobachtungszeit für Effektivität (in Tagen) und multipliziert mit 365,2425  
e: Gesamtzahl der Jahre der Beobachtungszeit für Effektivität  
SAS = Safety Analysis Set; UE = unerwünschte Wirkung

Für die Sicherheitsanalyse der Studie 261201 Pivotal wurden die Ergebnisse von 137 Patienten berücksichtigt, die Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) erhalten hatten. Für 73 Patienten wurden 171 unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet. Davon waren 5 schwere unerwünschte Ereignisse

(SUE) bei 5 Patienten; kein SUE wurde in Verbindung mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gebracht. Bei 5,1 % der Patienten mit UE wurde von den Prüfarzten ein Zusammenhang mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) gesehen. Die häufigsten UE waren: Kopfschmerzen (6 Patienten), Nasopharyngitis (6 Patienten), Infektionen der oberen Atemwege (4 Patienten), Influenza (2 Patienten); von den folgenden UE waren jeweils 2 Patienten betroffen: Diarrhö, Zahnschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Knochen- und Gelenkentzündung, virale Infektionen, Gelenkschmerzen.

Tabelle 4-58: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zur Immunogenität für die Studie 261201 (SAS)

Studie	Parameter	Patienten mit entspr. Nachweis zum Zeitpunkt des Screenings	Patienten mit entspr. Nachweis zum Abschluss der Studie
261201 Pivotal	Inhibitorische Ak gegen FVIII	0 von 135	0 von 126
	IgG: Bindende Ak gegen FVIII	0 von 135	0 von 132
	IgM: Bindende Ak gegen FVIII	0 von 135	0 von 132
	IgG: Bindende Ak gegen PEG	0 von 135	0 von 132
	IgM: Bindende Ak gegen PEG	0 von 135	0 von 132
	IgG: Bindende Ak gegen PEG-FVIII	5 von 135	1 von 132
	IgM: Bindende Ak gegen PEG-FVIII	1 von 135	0 von 132
	Ak gegen CHO-Protein	0 von 135	0 von 132

AK = Antikörper; CHO = Chinese Hamster Ovary; FVIII = Faktor VIII; PEG = Polyethylenglykol, pegyliert

Tabelle 4-59: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zur Entwicklung inhibitorischer Antikörper gegen FVIII für die Studie 261201 (SAS)

Anzahl Patienten, die inhibitorische Ak gegen FVIII entwickelten	Anzahl Patienten, die keine inhibitorischen Ak gegen FVIII nach 50 oder mehr Expositionstagen entwickelten	Anteil von Patienten, die inhibitorische Ak gegen FVIII entwickelten	95% KI für den Anteil von Patienten, bei denen inhibitorische Ak gegen FVIII auftraten
0	96	0,0	0,000 bis 0,038

AK = Antikörper; FVIII = Faktor VIII; SAS = Safety Analysis Set

Kein Patient entwickelte inhibitorische Antikörper gegen FVIII in einer Konzentration von  $\geq 0,6$  BU (Bethesda Einheiten)/ml oder persistierende bindende Antikörper (IgG, IgM) gegen FVIII, PEG-FVIII, PEG oder CHO-Proteine.

Es ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken auf Basis der Vitalzeichen oder klinischen Laborparameter.

Tabelle 4-60: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE für die Studie 261204 (SAS)

Studie	Art der UE	Anzahl UE	Anzahl Patienten (N = 22) (%)
261204 Surgery	Todesfälle	0	0 (0,0)
	Inhibitorische AK gegen FVIII	0	0 (0,0)
	UE gesamt	18	8 (36,4)
	SUE gesamt	4	2 (9,1)
	Davon SUE related <sup>a</sup>	0	0 (0,0)
	Nicht-SUE gesamt	14	8 (36,4)
	Davon Nicht-SUE related	2	2 (9,1)

a: Related = Auftreten der UE wurde im kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bewertet  
AK = Antikörper; FVIII = Faktor VIII; SAS = Safety Analysis Set; SUE = schwerwiegende unerwünschte Wirkung; UE = unerwünschte Wirkung

Tabelle 4-61: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zu UE nach System-Organ-Klasse für die Studie 261204 (SAS)

<b>MeDRA System-Organ-Klasse</b>	<b>Nicht SUE gesamt n UE (n Patienten)</b>	<b>Nicht-SUE related<sup>a</sup> n UE (n Patienten)</b>	<b>SUE gesamt n UE (n Patienten)</b>	<b>SUE related<sup>a</sup> n UE (n Patienten)</b>
Infektionen und Infestationen	2 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Psychiatrische Störungen	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Störungen des Nervensystems	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Störungen des Ohres und des Labyrinths	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Störungen des Respirations-systems, Thorax und Mediastinums	2 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Gastrointestinale Störungen	0 (0)	0 (0)	4 (2)	0 (0)
Allgemeine Störungen und Störungen am Ort der Verabreichung	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Untersuchungen	1 (1)	1 (1)	0 (0)	0 (0)
Verletzungen, Vergiftungen und Komplikationen	5 (5)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Alle UE	14 (8)	2 (2)	4 (2)	0 (0)
a: Related = Auftreten der UE wurde im kausalen Zusammenhang mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) bewertet				
SAS = Safety Analysis Set; SUE = schwerwiegende unerwünschte Wirkung; UE = unerwünschte Wirkung				

In der Studie 261204 Surgery wurden für 8 von 22 Patienten (36,4 %) 18 UE berichtet. Lediglich 2 UE bei insgesamt 2 Patienten wurden vom Prüfarzt in Zusammenhang mit der Gabe des untersuchten Medikaments gebracht. Bei zwei Patienten traten insgesamt vier SUE auf. Drei der SUE traten bei einem Patienten auf, der die Studie bereits nach der pharmakokinetischen Bewertung abbrach und nicht operiert wurde. Es wurde kein Zusammenhang für die aufgetretenen SUE und der Gabe des untersuchten Produkts gesehen.

Tabelle 4-62: Ergebnisse für Endpunkt UE aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Übersicht zur Immunogenität für die Studie 261204 (SAS)

Studie	Parameter	Anzahl Patienten mit Nachweis entspr, AK (N = 22) n/N (%)
261204 Surgery	Inhibitorische Ak gegen FVIII	0/22 (0,0)
	IgG: Bindende Ak gegen FVIII	0/22 (0,0)
	IgM: Bindende Ak gegen FVIII	0/22 (0,0)
	IgG: Bindende Ak gegen PEG	0/22 (0,0)
	IgM: Bindende Ak gegen PEG	0/22 (0,0)
	IgG: Bindende Ak gegen PEG-FVIII	0/22 (0,0)
	IgM: Bindende Ak gegen PEG-FVIII	0/22 (0,0)
	Ak gegen CHO-Protein	0/22 (0,0)

AK = Antikörper; CHO = Chinese Hamster Ovary; FVIII = Faktor VIII; PEG = Polyethylenglykol, pegyliert

Keiner der Patienten in der Studie 261204 Surgery entwickelte inhibitorische Antikörper gegen FVIII. Bei keinem Patienten traten bindende Antikörper (IgM) gegen FVIII, Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) oder PEG auf. Bei einem Patienten wurde beim Abschlusstermin ein FVIII-bindender IgG-Antikörper nachgewiesen, doch waren bei dem Patienten schon beim Screening bindende IgG-Antikörper gegen Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) nachweisbar. Der Patient wurde für eine weitere Operation in die Studie aufgenommen und wurde erneut beim Screening positiv auf bindende IgG-Antikörper gegen Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) getestet, während das Ergebnis für bindende IgG-Antikörper gegen FVIII negativ war. Bei der Abschlussuntersuchung nach der zweiten Operation waren alle immunologischen Tests für den Patienten negativ. Für keinen anderen Patienten wurden während der Studie positive immunologische Ergebnisse dokumentiert.

Es gab keine UE, die als thrombotisch angesehen wurden und keine mit der Behandlung assoziierten UE, die vom Prüfarzt als allergische Reaktion bewertet wurden.

#### 4.3.2.4.1.6 Endpunkt 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 4-63: Operationalisierung von Endpunkt Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
261201	Die patientenberichtete Lebensqualität wurde mit Hilfe folgender Instrumente erfasst: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwere von Blutung und Schmerzen wurden mit Hilfe des Haemo-SYM-Fragebogens bewertet</li> <li>• Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mittel SF-36-Fragebogen bewertet</li> </ul>

*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 4-64: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Endpunkt Lebensqualität in weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
261201 Pivotal	- <sup>a</sup>	nein	ja	ja	ja	- <sup>a</sup>
a: Nicht zutreffend, da es sich um eine nicht randomisierte, nicht kontrollierte Studie handelt (siehe Tabelle 4-35)						

*Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung,*

**Verzerrungspotenzial auf Studienebene:** Für diesen Endpunkt wurde für die Studie 261201 keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt.

**Verblindung Endpunkterheber:** Die Endpunkterheber waren nicht verblindet.

**Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips:** Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Endpunkt wurde für das FAS ausgewertet, Für die Studie 261201 umfasste dies alle Patienten, die dem Prophylaxe- bzw. Bedarfsarm zugeordnet wurden.

**Ergebnisunabhängige Berichterstattung:** Es gibt keinen Hinweis darauf, dass die Berichterstattung ergebnisgesteuert gewesen sein könnte.

**Sonstige Aspekte:** Es sind keine sonstigen Aspekte zu berücksichtigen. Die verwendete statistische Methodik ist detailliert beschrieben und die verwendete Methodik war adäquat.

**Verzerrungspotenzial Endpunkt:** Für diesen Endpunkt wurde für die Studie 261201 keine vergleichende Analyse geplant und durchgeführt.

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

### **Haemo-SYM-Instrument**

Tabelle 4-65: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderungen bei Studienende vs. Baseline für das Hämo-SYM-Instrument, Studie 261201 Pivotal (FAS)

Score	Behandlungsregime	Änderungen bei Studienende vs., Baseline für das Hämo-SYM-Instrument					
		N	MW	SD	Min	Median	Max
Studie 261201 Pivotal							
Score Schwere der Blutung	Prophylaxe	82	-4,17	17,05	-53,33	-3,33	43,33
	Bedarfsbehandlung	11	-4,24	15,71	-30,00	0,00	23,33
Score Schmerzen	Prophylaxe	82	-1,22	12,50	-34,55	-0,91	34,55
	Bedarfsbehandlung	11	-0,17	11,88	-18,18	5,45	14,55
Gesamtscore	Prophylaxe	82	-2,70	13,42	-43,94	-2,58	35,61
	Bedarfsbehandlung	11	-2,20	10,92	-22,42	0,61	16,21
FAS = Full Analysis Set							

Für das verwendete Haemo-SYM-Instrument gilt, dass höhere Scores ein Indikator für schwerere Symptome sind. Die Analyse zeigte für die Patienten (n = 82) im Prophylaxearm eine mittlere Verbesserung (vs. Baseline) von -4,17 für die Schwere der Blutung, von -1,22 für die Schwere der Schmerzen sowie resultierende Verbesserung von -2,7 im Gesamtscore. Die Patienten im Bedarfsarm (n = 11) berichteten ebenfalls über Verbesserungen gegenüber dem Baselinewert, diese lagen bei -4,24 (Schwere der Blutung), -0,17 (Schwere der Schmerzen) und -2,2 (Gesamtscore).

**SF-36-Instrument**

Tabelle 4-66: Ergebnisse für Endpunkt Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel: Änderungen bei Studienende vs. Baseline für das SF-36-Instrument, Studie 261201 Pivotal (FAS)

Dimension	Behandlungsregime	Änderungen bei Studienende vs. Baseline für das SF-36-Instrument					
		N	MW	SD	Min	Median	Max
Studie 261201 Pivotal							
Körperliche Funktionsfähigkeit	Prophylaxe	97	0,49	5,27	-18,94	0,00	14,73
	Bedarfsbehandl.	12	-2,46	4,29	-8,42	-3,16	6,31
Körperliche Rollenfunktion	Prophylaxe	97	1,31	7,36	-17,14	0,00	24,49
	Bedarfsbehandl.	12	-3,67	9,01	-19,59	-2,45	9,80
Körperliche Schmerzen	Prophylaxe	97	2,08	8,19	-20,29	1,69	24,93
	Bedarfsbehandl.	12	0,60	4,44	-4,65	0,00	10,99
Allgemeine Gesundheitswahrnehmung	Prophylaxe	96	0,40	6,43	-11,92	0,00	19,07
	Bedarfsbehandl.	12	-0,28	9,04	-21,45	2,38	14,30
Vitalität	Prophylaxe	96	-0,38	7,43	-31,22	0,00	15,61
	Bedarfsbehandl.	12	0,26	9,36	-12,49	-3,12	18,73
Soziale Funktionsfähigkeit	Prophylaxe	97	0,90	7,54	-21,82	0,00	27,27
	Bedarfsbehandl.	12	-3,18	6,35	-10,91	-2,73	10,91
Emotionale Rollenfunktion	Prophylaxe	97	-0,20	8,46	-23,32	0,00	19,44
	Bedarfsbehandl.	12	0,65	7,92	-19,44	0,00	11,66
Psychisches Wohlbefinden	Prophylaxe	96	0,09	7,26	-25,34	0,00	19,71
	Bedarfsbehandl.	12	-3,29	7,95	-19,71	-2,82	5,63
Physical Component Score	Prophylaxe	96	1,36	5,76	-17,84	1,79	18,58
	Bedarfsbehandl.	12	-1,58	4,97	-10,57	-0,66	4,67
Mental Component Score	Prophylaxe	96	-0,37	7,38	-26,77	-0,69	17,70
	Bedarfsbehandl.	12	-1,14	5,03	-9,57	-0,81	9,73
Bedarfsbehandl. = Bedarfsbehandlung; FAS = Full Analysis Set							

Beim verwendeten SF-36-Instrument zeigen höhere Scores eine bessere HRQoL an. Es ergab sich für die Patienten (n = 96 bzw. 97) im Prophylaxearm eine mittlere Verbesserung von mehr als einem Punkt (vs. Baseline) bei drei von zehn SF-36-Scores, inkl. körperliche Rollenfunktionalität, körperliche Schmerzen und Physical Component Score. Geringe Änderungen von weniger als einem Punkt Verbesserung wurden für die übrigen der sieben von zehn Scores ermit-

telt. Bei den Patienten im Bedarfsarm (n = 12) wurde eine verminderte HRQoL mit einer Änderung von mehr als einem Punkt für sechs von zehn SF-36-Scores festgestellt, inkl. körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktionalität, soziale Funktionsfähigkeit und Mental Component Score. Für die übrigen vier von zehn SF-36-Scores waren die Änderungen kleiner als ein Punkt.

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

#### 4.3.2.4.1.7 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.**

##### Prädefinierte Subgruppenanalysen

**Endpunkt annualisierte Blutungsrate (im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate)**

Tabelle 4-67: Subgruppenergebnisse (Merkmal Alter) für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate, FAS)

Subgruppe [Alter in Jahren]	Statistik	Prophylaxe	Bedarfsbehandlung	Ratio Prophylaxe/Bedarfsbehandlung
12 bis <18	N	23	2	NA
	Punktschätzer MW	5,0	39,9	0,17
	95% KI MW	3,2 ; 7,7	11,5 ; 138,8	0,04 ; 0,68
	p-Wert (einseitig)	NA	NA	0,0630
18 bis 65	N	97	15	NA
	Punktschätzer MW	4,1	43,9	0,10
	95% KI MW	3,1 ; 5,5	23,9 ; 80,8	0,05 ; 0,19
	p-Wert (einseitig)	NA	NA	<0,0001
FAS = Full Analysis Set; NA = nicht anwendbar				

Für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate (basierend auf einem Modell einer negativen Binomialverteilung) wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem Merkmal Alter durchgeführt (Jugendliche im Alter von 12 bis <18 Jahre und Erwachsene im Alter von 18 bis 65 Jahren). Hierbei wurden die Therapieeffekte, wie für die Gesamtpopulation (FAS), aus der Prophylaxe

und der Bedarfsbehandlung verglichen. Für das Verhältnis der Mittelwertpunktschätzer der annualisierten Blutungsraten in Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung ergab sich für die jugendlichen Patienten ein Wert von 0,17 [95%KI 0,04 ; 0,68], und für die Erwachsenen Patienten ein Wert von 0,10 [95%KI 0,05 ; 0,19]. In beiden Subgruppen liegen die Blutungsraten bei Patienten unter Prophylaxe deutlich unter den Blutungsraten bei Patienten unter Bedarfsbehandlung. Die Konfidenzintervalle der Subgruppen sind überlappend, und es ergeben sich daher keine Hinweise auf unterschiedliche Therapieeffekte in den beiden Subgruppen.

Tabelle 4-68: Subgruppenergebnisse (Merkmal Rasse) für Endpunkt annualisierte Blutungsrate aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate, FAS)

Subgruppe [Rasse]	Statistik	Prophylaxe	Bedarfsbehandlung	Ratio Prophylaxe/Bedarfsbehandlung
asiatisch	N	27	6	NA
	Punktschätzer MW	6,9	41,9	0,22
	95% KI MW	4,3 ; 11,0	17,6 ; 99,8	0,08 ; 0,62
	p-Wert (einseitig)	NA	NA	k.A.
weiss	N	92	11	NA
	Punktschätzer MW	3,4	44,4	0,07
	95% KI MW	2,6 ; 4,5	23,5 ; 83,9	0,04 ; 0,15
	p-Wert (einseitig)	NA	NA	k.A.
FAS = Full Analysis Set; k.A. = keine Angaben; NA = nicht anwendbar				

Für den Endpunkt annualisierte Blutungsrate (basierend auf einem Modell einer negativen Binomialverteilung) wurden Subgruppenanalysen basierend auf dem Merkmal Rasse durchgeführt (weiße Patienten und asiatische Patienten). Hierbei wurden die Therapieeffekte, wie für die Gesamtpopulation (FAS), aus der Prophylaxe und der Bedarfsbehandlung verglichen. Für das Verhältnis der Mittelwertpunktschätzer der annualisierten Blutungsraten in Prophylaxe vs. Bedarfsbehandlung ergab sich für die asiatischen Patienten ein Wert von 0,22 [95%KI 0,08 ; 0,62], und für die weißen Patienten ein Wert von 0,07 [95%KI 0,04 ; 0,15]. In beiden Subgruppen liegen die Blutungsraten bei Patienten unter Prophylaxe deutlich unter den Blutungsraten bei Patienten unter Bedarfsbehandlung. Die Konfidenzintervalle der Subgruppen sind überlappend, und es ergeben sich daher keine Hinweise auf unterschiedliche Therapieeffekte in den beiden Subgruppen.

**Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate)**

Tabelle 4-69: Subgruppenergebnisse (Merkmal Alter) für Endpunkt Blutungskontrolle (Erfolgsrate) aus weiteren Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel für die Studie 261201 Pivotal (FAS)

Subgruppe [Alter in Jahren]	Parameter	Statistik	Ergebnis
12 bis <18	Anteil von Blutungen mit einer Bewertung von exzellent oder gut <sup>a</sup> (Erfolgsrate)	N	17
		Punktschätzer Erfolgsrate	0,97
		95% KI für Erfolgsrate	0,89 ; 0,99
		p-Wert	0,0001
18 bis 65	(Erfolgsrate)	N	64
		Punktschätzer Erfolgsrate	0,96
		95% KI für Erfolgsrate	0,90 ; 0,99
		p-Wert	< 0,0001
<sup>a</sup> Enthält alle Blutungen, die mit der Intervention behandelt wurden (Patienten unter Prophylaxe und Patienten unter Bedarfsbehandlung)			
FAS = Full Analysis Set			

Für den Endpunkt Blutungskontrolle (gemessen mit einer vom Patienten bewerteten Erfolgsrate) wurden Subgruppenergebnisse für Subgruppen mit dem Merkmal Alter erhoben.

Für die Erfolgsrate der Blutungskontrolle ergab sich für die Subgruppe der jugendlichen Patienten (Patienten im Alter von 12 bis <18 Jahre) ein Wert von 0,97 [95% KI 0,89 ; 0,99], und für die Subgruppe der erwachsenen Patienten (Patienten im Alter von 18 bis 65 Jahren) ein Wert von 0,96 [95% KI 0,90 ; 0,99]. In beiden Subgruppen liegen die Konfidenzintervalle der Erfolgsraten signifikant über der prädefinierten Schwelle von 70%. Die Konfidenzintervalle der Subgruppen sind überlappend, und es ergeben sich daher keine Hinweise auf unterschiedliche Therapieeffekte in den beiden Subgruppen.

**4.3.2.5 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.*

**Annualisierte Blutungsrate,**

In der Studie 261201 Pivotal lag die im Modell geschätzte annualisierte Blutungsrate im Prophylaxearm im Mittel bei 4,3 mit einem 95 % KI von 3,4–5,5, im Bedarfsarm bei 43,4 (95% KI 25,2–74,8). Die Rate Prophylaxe/Bedarf lag bei 0,1 (95% KI 0,06–0,19), wobei die obere Grenze des KI eindeutig unter 0,5 lag und die Kriterien für den Erfolg des Prophylaxe-Regimes damit erfüllt waren. Im Prophylaxearm lag die annualisierte Blutungsrate für die Subgruppe der Adoleszenten bei 5,0 (95% KI 3,2–7,7), für die Erwachsenen bei 4,1 (95% KI 3,1–5,5). In den Bedarfsarmen lagen die Werte für die Jugendlichen bei 39,9 (95% KI 11,5–138,8) und für die Erwachsenen bei 43,9 (95% KI 23,9–80,8). Die Rate Prophylaxe/Bedarf berechnete sich für die Jugendlichen mit 0,17 (95% KI 0,04–0,68) und die Erwachsenen mit 0,1 (95% KI 0,05–0,19). Bezogen auf den Prophylaxearm unterschieden sich die annualisierten Blutungsraten hinsichtlich der Abstammung und waren bei Weißen mit 3,4 (95% KI 2,6–4,5) numerisch geringer als bei Asiaten mit 6,9 (95% KI 4,3–11,0).

Die annualisierte Blutungsrate lag im Prophylaxearm im Mittel bei  $4,7 \pm 8,6$ , im Bedarfsarm bei  $40,8 \pm 16,3$ . Bezogen auf die Blutungsursache fand sich im Prophylaxearm eine mittlere Rate von  $2,9 \pm 7,1$  für spontane Blutungen und von  $1,8 \pm 3,1$  für verletzungsbedingte Blutungen. Im Bedarfsarm wurde eine mittlere annualisierte Blutungsrate von insgesamt  $40,8 \pm 16,3$  ermittelt. Diese teilte sich auf in eine mittlere Rate von  $26,0 \pm 19,6$  für spontane Blutungen und  $14,9 \pm 15,3$  für verletzungsbedingte Blutungen.

**Blutungskontrolle (Erfolgsrate)**

In der Studie 261201 Pivotal wurde für 81 der insgesamt 138 Patienten der Erfolg bei der Behandlung von Blutungsepisoden beurteilt. Die Rate der mit „excellent“ bzw. „gut“ bewerteten Blutungsepisoden lag bei 0,96 (95% KI 0,91–0,98).

Der Studienreport zur Studie 261204 Surgery umfasst Angaben zu insgesamt 26 chirurgischen Eingriffen. Für 24 Eingriffe liegen Bewertungen zur hämostatischen Wirksamkeit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mittels Global Hemostatic Efficacy Assessment Score (GHEA) vor. In allen 24 Fällen wurde die Wirksamkeit von den Operateuren intraoperativ als „excellent“ beurteilt, Hinsichtlich der postoperativen hämostatischen Wirksamkeit (ein Tag nach dem operativen Eingriff) war die Bewertung in 24 Fällen „excellent“, für 1 Fall eines kleineren operativen Eingriffs war die Bewertung „good“ und für 1 Fall liegt keine Bewertung vor. Die perioperative hämostatische Wirksamkeit (bei Entlassung oder am 14. Tag nach dem operativen Eingriff) wurden von den Operateuren für alle 26 Eingriffe (100 %) als „excellent“ bewertet.

**Verbrauch von Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) bzw. von Blutprodukten**

In der Studie 261201 Pivotal lag der mediane Verbrauch von Rurioctocig alfa pegol (Adynovi®) für die prophylaktische Behandlung bei 44,59 IE/kg Körpergewicht (Q1; Q3 (Interquartilsabstand) 42,56; 46,75) je Infusion. Die Anzahl der Infusionen lag im Mittel bei  $8,07 \pm 1,35$  monatlich bzw.  $1,86 \pm 0,31$  wöchentlich. Die Infusionen erfolgten im Mittel alle  $4,90 \pm 9,66$

Tage. Der mediane Verbrauch für die Behandlung von Blutungsepisoden betrug 30,87 IE/kg Körpergewicht (Q1; Q3 21,22; 45,22) und 29,19 IE/kg Körpergewicht (Q1; Q3 22,26; 43,99) für den Erhalt der Hämostase bei Blutungsepisoden.

Für die Studie 261204 bleibt in Bezug auf den Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) festzuhalten: Die präoperative Loading Dose (zur Anhebung des FVIII-Spiegels auf 80–100 bzw. 30–60 % des Normalwerts bei größeren bzw. kleineren operativen Eingriffen) betrug im Mittel ( $\pm$  SD) 69,4  $\pm$  14,5 IE/kg für größere orthopädische Operationen, 56,9  $\pm$  14,9 IE/kg für größere nicht-orthopädische Eingriffe und 50,9  $\pm$  12,3 IE/kg für kleinere Operationen. Die mittlere tägliche Dosis je Patient bezogen auf alle operativen Eingriffe lag bei 34,195  $\pm$  13,6755 IE/kg, 56,409  $\pm$  24,8718 IE/kg, 51,697  $\pm$  27,7558 IE/kg, 45,023  $\pm$  24,2793 IE/kg, 36,593  $\pm$  12,2194 IE/kg, 32,240  $\pm$  15,1497 IE/kg, 34,135  $\pm$  13,3132 IE/kg sowie 22,955  $\pm$  6,0531 IE/kg an den postoperativen Tagen 0, 1, 2, 3, 4, 5, 6 bzw. 7.

Drei Patienten mit größeren operativen Eingriffen erhielten insgesamt 5 Bluttransfusionen (packed red blood cells = Erythrozytenkonzentrate), die postoperativ nach 4 chirurgischen Eingriffen verabreicht wurden. Das mittlere Volumen der Transfusionen betrug 438,0  $\pm$  152,86 ml (SD).

### **Intraoperativer Blutverlust**

Schätzungen zum intraoperativen Blutverlust lagen vor für 14 von 14 größeren orthopädischen Eingriffen, 6 von 7 nicht orthopädischen Eingriffen und 5 von 5 kleineren Eingriffen. Der mediane beobachtete Blutverlust betrug 10,0 ml (Q1; Q3 10,0; 30,0) für größere orthopädische Eingriffe, 4,5 ml (Q1; Q3 3,0; 50,0) für größere nichtorthopädische Eingriffe und 5,0 ml (Q1; Q3 0,0; 15,0) für kleinere operative Eingriffe. Für größere orthopädische Operationen war der intraoperative Blutverlust beträchtlich geringer als prognostiziert: Die mediane Differenz zum prognostizierten Wert betrug 125,0 ml (Q1; Q3 0,0; 140). Für andere größere sowie kleinere Operationen war der Blutverlust ähnlich dem prognostizierten Wert und die mediane Differenz von diesem mit im Median 1,5 ml (Q1; Q3 0,0; 6,0) bzw. 0,0 ml (Q1; Q3 0,0; 0,0) gering.

Für größere operative Eingriffe wurde der mediane postoperative Blutverlust (vom Beginn des Eingriffs bis zur Entlassung bzw. zum 14. Tag nach dem Eingriff) auf 50 ml (Q1; Q3 7,0; 1000,0) geschätzt. Schätzungen zum postoperativen Blutverlust (ab Ende des Eingriffs bis 24 Stunden danach) lagen für 16 von 26 Eingriffen vor. Der mediane Blutverlust betrug für größere orthopädische Operationen 750,0 ml (Q1; Q3 15,0; 1100,0), 1,0 ml (Q1; Q3 0,0; 33,5) für größere nichtorthopädische Eingriffe und 0,0 ml (Q1; Q3 0,0; 4,0) für kleinere chirurgische Eingriffe. Die medianen Abweichungen vom prognostizierten Blutverlust lagen 50,0 ml höher bei größeren orthopädischen Eingriffen, 4 ml niedriger bei nichtorthopädischen Eingriffen und für kleinere operative Eingriffe lag die mediane Abweichung bei 0,0 ml. Der gesamte perioperative Blutverlust (vom Beginn des Eingriffs bis zur Entlassung bzw. 14 Tage nach dem Eingriff) lag im Median bei 246,0 ml (Q1; Q3 15,0; 1210,0) für größere orthopädische Operationen (n=14), 5,5 ml (Q1; Q3 3,0; 50,0) für größere nichtorthopädische Eingriffe (n=6) und 9,0 ml (Q1; Q3 0,0; 15,0) für kleinere Operationen (n=5). Die Abweichungen vom prognostizierten Wert

lagen bei 122,5 ml (Q1; Q3 50,0; 400,0), 5,5 ml (Q1; Q3 0,0; 64,0) bzw. 0,0 ml (Q1; Q3 0,0; 15,0).

### **Unerwünschte Wirkungen**

Für die Sicherheitsanalyse der Studie 261201 Pivotal wurden die Ergebnisse von 137 Patienten berücksichtigt, die Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) erhalten hatten. Für 73 Patienten wurden 171 unerwünschte Ereignisse (UE) berichtet. Davon waren 5 schwere unerwünschte Ereignisse (SUE) bei 5 Patienten; kein SUE wurde in Verbindung mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) gebracht. Bei 5,1 % der Patienten mit UE wurde von den Prüferärzten ein Zusammenhang mit der Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi<sup>®</sup>) gesehen. Die häufigsten UE waren: Kopfschmerzen (6 Patienten), Nasopharyngitis (6 Patienten), Infektionen der oberen Atemwege (4 Patienten), Influenza (2 Patienten); von den folgenden UE waren jeweils 2 Patienten betroffen: Diarrhö, Zahnschmerzen, Rückenschmerzen, Übelkeit, Knochen- und Gelenkentzündung, virale Infektionen, Gelenkschmerzen.

Kein Patient entwickelte inhibitorische Antikörper gegen FVIII in einer Konzentration von  $\geq 0,6$  BU (Bethesda Einheiten)/ml oder persistierende bindende Antikörper (IgG, IgM) gegen FVIII, PEG-FVIII, PEG oder CHO-Proteine.

Es ergaben sich keine neuen Sicherheitsbedenken auf Basis der Vitalzeichen oder klinischen Laborparameter.

In der Studie 261204 Surgery wurden für 8 von 22 Patienten (36,4 %) 18 UE berichtet. Lediglich 2 UE bei insgesamt 2 Patienten wurden vom Prüferarzt in Zusammenhang mit der Gabe des untersuchten Medikaments gebracht. Bei zwei Patienten traten insgesamt vier SUE auf. Drei der SUE traten bei einem Patienten auf, der die Studie bereits nach der pharmakokinetischen Bewertung abbrach und nicht operiert wurde. Es wurde kein Zusammenhang für die aufgetretenen SUE und der Gabe des untersuchten Produkts gesehen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Für das verwendete Haemo-SYM-Instrument gilt, dass höhere Scores ein Indikator für schwerere Symptome sind. Die Analyse zeigte für die Patienten (n = 82) im Prophylaxearm eine mittlere Verbesserung (vs. Baseline) von -4,17 für die Schwere der Blutung, von -1,22 für die Schwere der Schmerzen sowie resultierende Verbesserung von -2,7 im Gesamtscore. Die Patienten im Bedarfsarm (n = 11) berichteten ebenfalls über Verbesserungen gegenüber dem Baselinewert, diese lagen bei -4,24 (Schwere der Blutung), -0,17 (Schwere der Schmerzen) und -2,2 (Gesamtscore).

Beim verwendeten SF-36-Instrument zeigen höhere Scores eine bessere HRQoL an. Es ergab sich für die Patienten (n = 96–97) im Prophylaxearm eine mittlere Verbesserung von mehr als einem Punkt (vs. Baseline) bei drei von zehn SF-36-Scores, inkl. körperliche Rollenfunktionalität, körperliche Schmerzen und Physical Component Score. Geringe Änderungen von weniger als einem Punkt Verbesserung wurden für die übrigen der sieben von zehn Scores ermittelt. Bei

den Patienten im Bedarfsarm (n = 12) wurde eine verminderte HRQoL mit einer Änderung von mehr als einem Punkt für sechs von zehn SF-36-Scores festgestellt, inkl. körperliche Funktionsfähigkeit, körperliche Rollenfunktionalität, soziale Funktionsfähigkeit und Mental Component Score. Für die übrigen vier von zehn SF-36-Scores waren die Änderungen kleiner als ein Punkt.

#### **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.*

Nicht relevant. Es wurden keine Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt.

##### **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.*

Nicht relevant. Es wird kein Zusatznutzen beansprucht.

#### **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 4-70: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Bezeichnung der Patientengruppen</b>	<b>Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel)	Ein Zusatznutzen wird nicht beansprucht

Nicht relevant. Es wurden keine Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens vorgelegt.

#### **4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte**

##### **4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche**

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

Nicht relevant. Es werden keine indirekten Vergleiche vorgelegt.

##### **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 de-*

*nen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Für die Zulassung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wurde ein klinisches Studienprogramm durchgeführt, das allen Anforderungen der europäischen Zulassungsbehörde EMA entspricht. Vergleichenden Studien sind für die Zulassung von FVIII-Produkten durch die EMA nicht erforderlich und daher wurden die Zulassungsstudien für Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) als nicht vergleichende Studien geplant und durchgeführt.

Die durchgeführten Studien belegen die Wirksamkeit und Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und entsprechend wurde von der EMA die Zulassung für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A erteilt.

Die Ergebnisse zu den wesentlichen Endpunkten aus den relevanten Zulassungsstudien 261201 Pivotal und 261204 Surgery werden im Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Die dargestellten Ergebnisse im vorliegenden Dossier werden nicht zum Nachweis eines Zusatznutzens herangezogen.

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

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

Nicht 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<sup>13</sup>, Molenberghs 2010<sup>14</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein,

<sup>13</sup> Burzykowski T (Ed.): *The evaluation of surrogate endpoints*. New York: Springer; 2005.

<sup>14</sup> 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.

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<sup>15</sup>) 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 („Studien-ebene“). 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<sup>16</sup>) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

---

<sup>15</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. *Pharm Stat* 2006; 5(3): 173-186.

<sup>16</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med* 2006; 25(2): 183-203.

#### 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).

Studie	Quelle
261201 Pivotal	Studienbericht (3) Studienprotokoll (20) Publikation (14) Studienregistereinträge (4, 5, 11-13)
261204 Surgery	Studienbericht (8) Studienprotokoll (21) Publikation (19) Studienregistereinträge (9, 10, 15-18)

#### 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. EMA. Guideline on the clinical investigation of recombinant and 4 human plasma-derived factor VIII products. Draft. EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2 2017 [cited 2018 Mar 15]. Available from: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2017/10/WC500237866.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2017/10/WC500237866.pdf).
2. Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant nonrandomized studies. *Journal of clinical epidemiology*. 2006 Dec;59(12):1303-11.
3. Baxter. PEGylated rFVIII (BAX 855). Full Clinical Study Report 261201. 2014 Sep 25.
4. ClinicalTrials.gov. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study). NCT01736475. 2017.
5. EU Clinical Trials Register. Results. 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. EudraCT number 2012-003599-38. 2018.
6. ClinicalTrials.gov. BAX 855 Pediatric Study. NCT02210091 2017.
7. EU Clinical Trials Register. 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. EudraCT number 2014-000742-30 2018.

8. Baxter. PEGylated rFVIII (BAX 855). Full Clinical Study Report 261204. 2017 Mar 13.
9. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures. NCT01913405. 2017.
10. EU Clinical Trials Register. Results. A Phase 3, Multicenter, 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. EudraCT number 2013-001359-11. 2018.
11. ClinicalTrials.gov. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study). NCT01736475. Registerauszug. 2018.
12. ICTRP. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study). NCT01736475. Registereintrag. 2018.
13. EU Clinical Trials Register. Registerauszug. 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. EudraCT number 2012-003599-38. 2018.
14. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, et al. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood*. 2015;126(9):1078-85.
15. ClinicalTrials.gov. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures. NCT01913405. Registerauszug. 2018.
16. ICTRP. 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. Registereintrag. 2018.
17. ICTRP. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures. NCT01913405. Registereintrag. 2018.
18. EU Clinical Trials Register. Registerauszug. A Phase 3, Multicenter, 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. EudraCT number 2013-001359-11. 2018.
19. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, Lopez Fernandez MF, Chapman M, et al. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia*. 2016 Jul;22(4):e251-8.
20. Baxter. Clinical Study Protocol. PEGylated rFVIII (BAX 855). 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. PEGylated rFVIII (BAX 855) in Hemophilia A. PROTOCOL IDENTIFIER: 261201. CLINICAL STUDY PHASE 2/3. 2012 Oct 19.
21. Baxter. Clinical Study Protocol. PEGylated rFVIII (BAX 855). 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. PROTOCOL IDENTIFIER: 261204. 2013 Jan 28.

**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):

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	08.12.2010	
<b>Zeitsegment</b>	1980 to 2010 week 50	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>17</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
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

<sup>17</sup> 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**

<b>Datenbankname</b>	<b>MEDLINE</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Pubmed (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>)</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>26.02.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>keine Einschränkung</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Kein Suchfilter</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
<b>#1</b>	<b>adynovi OR adynovate OR BAX855 OR BAX*855 OR rurioctocog</b>	<b>14</b>
<b>#2</b>	<b>"BAX 855"[Supplementary Concept]</b>	<b>4</b>
<b>#3</b>	<b>#1 OR #2</b>	<b>14</b>
<b>#4</b>	<b>elocta or eloctate or EFMOROCTOCOG or EFRALOCTOCOG or BIIB031 or rFVIII Fc</b>	<b>53</b>
<b>#5</b>	<b>"factor VIII-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]</b>	<b>15</b>
<b>#6</b>	<b>#4 OR #5</b>	<b>53</b>
<b>#7</b>	<b>FACTOR VIII FC* or FVIII FC* or FVIII FC*</b>	<b>45</b>
<b>#8</b>	<b>FUSION PROTEIN*</b>	<b>124.499</b>
<b>#9</b>	<b>#7 AND #8</b>	<b>41</b>
<b>#10</b>	<b>#6 OR #9</b>	<b>57</b>
<b>#11</b>	<b>#3 AND #10</b>	<b>1</b>

<b>Datenbankname</b>	<b>EMBASE</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Ovid SP</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>27.02.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>1974 to 2018 February 20</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>kein Filter</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
<b>#1</b>	<b>(adynovi or adynovate or BAX855 or BAX?855 or rurioctocog).mp.</b>	<b>33</b>
<b>#2</b>	<b>(elocta or eloctate or EFMOROCTOCOG or EFRALOCTOCOG or BIIB031 or rFVIII(Fc).mp.</b>	<b>228</b>
<b>#3</b>	<b>((FACTOR VIII FC? or FVIII(Fc)? or FVIII FC?) and FUSION PRO-TEIN?).mp.</b>	<b>118</b>
<b>#4</b>	<b>#2 OR #3</b>	<b>231</b>
<b>#5</b>	<b>recombinant factor VIII.mp. or exp recombinant blood clotting factor 8/</b>	<b>3.718</b>
<b>#6</b>	<b>rFVIII.mp.</b>	<b>1.090</b>
<b>#7</b>	<b>Antih?emophilic Factor?.mp.</b>	<b>550</b>
<b>#8</b>	<b>((factor VIII or factor 8 or F VIII or FVIII).mp. or exp blood clotting factor 8/) and (recombi* or extended half-life or LONG-LASTING*).mp.</b>	<b>7.602</b>
<b>#9</b>	<b>#5 OR #6 OR #7 OR #8</b>	<b>8.129</b>
<b>#10</b>	<b>(pegylated OR polyethylene glycol OR peg- OR peg OR pegolum OR pegol).mp.</b>	<b>82.229</b>
<b>#11</b>	<b>exp hemophilia A/</b>	<b>19.220</b>
<b>#12</b>	<b>(haemophili* A or hemophili* A).mp.</b>	<b>20.979</b>
<b>#13</b>	<b>deficien*.mp.</b>	<b>884.923</b>
<b>#14</b>	<b>#11 OR #12 OR #13</b>	<b>901.977</b>
<b>#15</b>	<b>#1 OR #9</b>	<b>8.133</b>
<b>#16</b>	<b>#4 OR #9</b>	<b>8.139</b>
<b>#17</b>	<b>#10 AND #14 AND #15 AND #16</b>	<b>183</b>

<b>Datenbankname</b>	<b>The Cochrane Library</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a></b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>28.02.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>N/A</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	adynovi or adynovate or BAX855 or BAX*855 or ruriotocog:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#2	elocta or eloctate or EFMOROCTOCOG or EFRALOCTOCOG or BIIB031 or rFVIIIc:ti,ab,kw	13
#3	FACTOR VIII FC* or FVIIIc* or FVIII FC*:ti,ab,kw	30
#4	FUSION PROTEIN*	1496
#5	#3 and #4	12
#6	#2 or #5	17
#7	rFVIII:ti,ab,kw	85
#8	MeSH descriptor: [Factor VIII] explode all trees	317
#9	recombi*:ti,ab,kw	16643
#10	extended half-life or Long-lasting*:ti,ab,kw	2734
#11	#9 or #10	19256
#12	#8 and #11	70
#13	"antihemophilic factor" or "antihemophilic factor":ti,ab,kw	21
#14	#7 or #12 or #13	155
#15	pegylated OR polyethylene glycol OR peg- OR peg OR pegolum OR pegol:ti,ab,kw	5508
#16	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	318
#17	haemophili* A or hemophili* A:ti,ab,kw	1148
#18	deficien*:ti,ab,kw	15833
#19	#16 or #17 or #18	16896
#20	#1 or #14	157
#21	#6 or #14	166
#22	#20 and #21 and #15 and #19	18
#23	davon trials	18

#### Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

<b>Datenbankname</b>	<b>MEDLINE</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Pubmed (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>)</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>26.02.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>keine Einschränkung</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Kein Suchfilter</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
<b>#1</b>	<b>adynovi OR adynovate OR BAX855 OR BAX*855 OR rurioctocog</b>	<b>14</b>
<b>#2</b>	<b>"BAX 855"[Supplementary Concept]</b>	<b>4</b>
<b>#3</b>	<b>#1 OR #2</b>	<b>14</b>
<b>#4</b>	<b>elocta or eloctate or EFMOROCTOCOG or EFRALOCTOCOG or BIIB031 or rFVIIIc</b>	<b>53</b>
<b>#5</b>	<b>"factor VIII-Fc fusion protein"[Supplementary Concept]</b>	<b>15</b>
<b>#6</b>	<b>#4 OR #5</b>	<b>53</b>
<b>#7</b>	<b>FACTOR VIII FC* or FVIIIc* or FVIII FC*</b>	<b>45</b>
<b>#8</b>	<b>FUSION PROTEIN*</b>	<b>124.499</b>
<b>#9</b>	<b>#7 AND #8</b>	<b>41</b>
<b>#10</b>	<b>#6 OR #9</b>	<b>57</b>
<b>#11</b>	<b>#3 AND #10</b>	<b>1</b>

<b>Datenbankname</b>	<b>EMBASE</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Ovid SP</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>27.02.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>1974 to 2018 February 20</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Filter für nicht-randomisierte Studien nach Furlan 2006 [Furlan AD, Irvin E, Bombardier C. Limited search strategies were effective in finding relevant non-randomized studies. J Clin Epidemiol. 2006 Dec;59(12):1303-11..] (2)</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	(adynovi or adynovate or BAX855 or BAX?855 or rurioctocog).mp.	33
#2	(elocta or eloctate or EFMOROCTOCOG or EFRALOCTOCOG or BIIB031 or rFVIII(Fc).mp.	228
#3	((FACTOR VIII FC? or FVIII(Fc)? or FVIII FC?) and FUSION PROTEIN?).mp.	118
#4	#2 OR #3	231
#5	recombinant factor VIII.mp. or exp recombinant blood clotting factor 8/	3.718
#6	rFVIII.mp.	1.090
#7	Antih?emophilic Factor?.mp.	550
#8	((factor VIII or factor 8 or F VIII or FVIII).mp. or exp blood clotting factor 8/) and (recombi* or extended half-life or LONG-LASTING*).mp.	7.602
#9	#5 OR #6 OR #7 OR #8	8.129
#10	(pegylated OR polyethylene glycol OR peg- OR peg OR pegolum OR pegol).mp.	82.229
#11	exp hemophilia A/	19.220
#12	(haemophili* A or hemophili* A).mp.	20.979
#13	deficien*.mp.	884.923
#14	#11 OR #12 OR #13	901.977
#15	#1 OR #9	8.133
#16	#4 OR #9	8.139
#17	#10 AND #14 AND #15 AND #16	183
#18	exp clinical article/	1.825.672
#19	exp controlled study/	5.939.897
#20	exp major clinical study/	3.009.383
#21	exp prospective study/	425.115
#22	exp cohort analysis/	345.236
#23	cohort.mp.	742.794
#24	compared.mp. or exp comparative study/	4.870.997
#25	groups.mp.	2.462.536

<b>#26</b>	<b>multivariate.mp. or exp "multivariate analysis of covariance"/ or exp multivariate analysis/ or exp multivariate logistic regression analysis/ or exp "multivariate analysis of variance"/</b>	<b>590.746</b>
<b>#27</b>	<b>#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26</b>	<b>12.351.746</b>
<b>#28</b>	<b>#17 AND #27</b>	<b>103</b>

<b>Datenbankname</b>	<b>The Cochrane Library</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a></b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>28.02.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>N/A</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	adynovi or adynovate or BAX855 or BAX*855 or ruriotocog:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#2	elocta or eloctate or EFMOROCTOCOG or EFRALOCTOCOG or BIIB031 or rFVIIIc:ti,ab,kw	13
#3	FACTOR VIII FC* or FVIIIc* or FVIII FC*:ti,ab,kw	30
#4	FUSION PROTEIN*	1496
#5	#3 and #4	12
#6	#2 or #5	17
#7	rFVIII:ti,ab,kw	85
#8	MeSH descriptor: [Factor VIII] explode all trees	317
#9	recombi*:ti,ab,kw	16643
#10	extended half-life or Long-lasting*:ti,ab,kw	2734
#11	#9 or #10	19256
#12	#8 and #11	70
#13	"antihemophilic factor" or "antihemophilic factor":ti,ab,kw	21
#14	#7 or #12 or #13	155
#15	pegylated OR polyethylene glycol OR peg- OR peg OR pegol OR pegol:ti,ab,kw	5508
#16	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	318
#17	haemophili* A or hemophili* A:ti,ab,kw	1148
#18	deficien*:ti,ab,kw	15833
#19	#16 or #17 or #18	16896
#20	#1 or #14	157
#21	#6 or #14	166
#22	#20 and #21 and #15 and #19	18
#23	davon trials	18

#### Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<b>Datenbankname</b>	<b>MEDLINE</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Pubmed (<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/">http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/</a>)</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>03.05.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>keine Einschränkung</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Kein Suchfilter</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
<b>#1</b>	<b>adynovi OR adynovate OR BAX855 OR BAX*855 OR rurioctocog</b>	<b>16</b>
<b>#2</b>	<b>"BAX 855"[Supplementary Concept]</b>	<b>5</b>
<b>#3</b>	<b>#1 OR #2</b>	<b>16</b>

<b>Datenbankname</b>	<b>EMBASE</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>Ovid SP</b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>03.05.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>1974 to 2018 May 02</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>keiner</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
<b>#1</b>	<b>(adynovi or adynovate or BAX855 or BAX?855 or rurioctocog).mp.</b>	<b>35</b>
<b>#2</b>	<b>recombinant factor VIII.mp. or exp recombinant blood clotting factor 8/</b>	<b>3.849</b>
<b>#3</b>	<b>rFVIII.mp.</b>	<b>1.126</b>
<b>#4</b>	<b>Antih?emophilic Factor?.mp.</b>	<b>551</b>
<b>#5</b>	<b>((factor VIII or factor 8 or F VIII or FVIII).mp. or exp blood clotting factor 8/) and (recombi* or extended half-life or LONG-LASTING*).mp.</b>	<b>7.828</b>
<b>#6</b>	<b>#2 OR #3 OR #4 OR #5</b>	<b>8.358</b>
<b>#7</b>	<b>(pegylated OR polyethylene glycol OR peg- OR peg OR pegolum OR pegol).mp.</b>	<b>84.814</b>
<b>#8</b>	<b>exp hemophilia A/</b>	<b>19.557</b>
<b>#9</b>	<b>(haemophili* A or hemophili* A).mp.</b>	<b>21.345</b>
<b>#10</b>	<b>deficien*.mp.</b>	<b>898.942</b>
<b>#11</b>	<b>#8 OR #9 OR #10</b>	<b>916.304</b>
<b>#12</b>	<b>#1 OR #6</b>	<b>8.362</b>
<b>#13</b>	<b>#12 AND #7 AND #11</b>	<b>192</b>

<b>Datenbankname</b>	<b>The Cochrane Library</b>	
<b>Suchoberfläche</b>	<b>The Cochrane Library <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a></b>	
<b>Datum der Suche</b>	<b>03.05.2018</b>	
<b>Zeitsegment</b>	<b>N/A</b>	
<b>Suchfilter</b>	<b>Kein Suchfilter verwendet. Es wurden alle Treffer der Kategorie „Trials“ importiert</b>	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Treffer</b>
#1	adynovi or adynovate or BAX855 or BAX*855 or rurioctocog:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	3
#2	rFVIII:ti,ab,kw	92
#3	MeSH descriptor: [Factor VIII] explode all trees	318
#4	recombi*:ti,ab,kw	16684
#5	extended half-life or Long-lasting*:ti,ab,kw	2788
#6	#4 OR #5	19351
#7	#3 AND #6	70
#8	"antihemophilic factor" or "antihemophilic factor":ti,ab,kw	21
#9	#2 OR #7 OR #8	162
#10	pegylated OR polyethylene glycol OR peg- OR peg OR pegol OR pegol:ti,ab,kw	5669
#11	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	320
#12	haemophili* A or hemophili* A:ti,ab,kw	1205
#13	deficien*:ti,ab,kw	15690
#14	#11 OR #12 OR #13	16806
#15	#1 OR #9	164
#16	#15 AND #10 AND #14	20
#17	davon trials	20

**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:

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

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriococog [Other Terms]
<b>Treffer</b>	<b>369</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriococog
<b>Treffer</b>	64 records for 11 trials

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriococog
<b>Treffer</b>	79

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	automatische Maskierung eingeschaltet (((((((TI=ADYNOVI? OR CTILAY=ADYNOVI? OR CTABBRTI=ADYNOVI? ) OR (MEDPROD:MPCODE="ADYNOVI"? OR MEDPROD:MPNAME="ADYNOVI"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAME="ADYNOVI"?)) OR (TI=ADYNOVATE? OR CTILAY=ADYNOVATE? OR CTABBRTI=ADYNOVATE? )) OR (MEDPROD:MPCODE="ADYNOVATE"? OR MEDPROD:MPNAME="ADYNOVATE"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAME="ADYNOVATE"?)) OR (TI=BAX 855? OR CTILAY=BAX 855? OR CTABBRTI=BAX 855? )) OR (ASUINN="BAX 855"? OR ASUSUPPCODE="BAX 855"? OR ASUDESCNAME="BAX 855"?)) OR (TI=Ruriococog? OR CTILAY=Ruriococog? OR CTABBRTI=Ruriococog? )) OR (ASUINN="Ruriococog"? OR ASUSUPPCODE="Ruriococog"? OR ASUDESCNAME="Ruriococog"?)) OR ASUCASNR="1417412-83-9"?
<b>Treffer</b>	5

#### Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

#### Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriococog [Other Terms]
<b>Treffer</b>	<b>369</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriocog
<b>Treffer</b>	64 records for 11 trials

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriocog
<b>Treffer</b>	79

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	<p>automatische Maskierung eingeschaltet</p> <p>((((((((TI=ADYNOVI? OR CTILAY=ADYNOVI? OR CTABBRTI=ADYNOVI? ) OR (MEDPROD:MPCODE="ADYNOVI"? OR MEDPROD:MPNAME="ADYNOVI"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAME="ADYNOVI"?)) OR (TI=ADYNOVATE? OR CTILAY=ADYNOVATE? OR CTABBRTI=ADYNOVATE? )) OR (MEDPROD:MPCODE="ADYNOVATE"? OR MEDPROD:MPNAME="ADYNOVATE"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAME="ADYNOVATE"?)) OR (TI=BAX 855? OR CTILAY=BAX 855? OR CTABBRTI=BAX 855? )) OR (ASUINN="BAX 855"? OR ASUSUPPCODE="BAX 855"? OR ASUODESCNAME="BAX 855"?)) OR (TI=Ruriocog? OR CTILAY=Ruriocog? OR CTABBRTI=Ruriocog? )) OR (ASUINN="Ruriocog"? OR ASUSUPPCODE="Ruriocog"? OR ASUODESCNAME="Ruriocog"?)) OR ASUCASNR="1417412-83-9"?</p>
<b>Treffer</b>	5

#### Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov">http://www.clinicaltrials.gov</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriocog [Other Terms]
<b>Treffer</b>	<b>369</b>

<b>Studienregister</b>	ICTRP Search Portal der WHO
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx">http://apps.who.int/trialsearch/Default.aspx</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriocog
<b>Treffer</b>	64 records for 11 trials

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>
<b>Datum der Suche</b>	06.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	ADYNOVI OR ADYNOVATE OR BAX855 OR BAX-855 OR BAX 855 OR ruriocog
<b>Treffer</b>	79

<b>Studienregister</b>	PharmNet.Bund
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.03.2018
<b>Suchstrategie<sup>a</sup></b>	<p>automatische Maskierung eingeschaltet</p> <pre> (((((((TI=ADYNOVI? OR CTILAY=ADYNOVI? OR CTABBRTI=ADYNOVI? ) OR (MEDPROD:MPCODE="ADYNOVI"? OR MEDPROD:MPNAME="ADYNOVI"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ADYNOVI"?)) OR (TI=ADYNOVATE? OR CTILAY=ADYNOVATE? OR CTABBRTI=ADYNOVATE? )) OR (MEDPROD:MPCODE="ADYNOVATE"? OR MEDPROD:MPNAME="ADYNOVATE"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ADYNOVATE"?)) OR (TI=BAX 855? OR CTILAY=BAX 855? OR CTABBRTI=BAX 855? )) OR (ASUINN="BAX 855"? OR ASUSUPPCODE="BAX 855"? OR ASUODESCNAME="BAX 855"?)) OR (TI=Ruriocog? OR CTILAY=Ruriocog? OR CTABBRTI=Ruriocog? )) OR (ASUINN="Ruriocog"? OR ASUSUPPCODE="Ruriocog"? OR ASUODESCNAME="Ruriocog"?)) OR ASUCASNR="1417412-83-9"? </pre>
<b>Treffer</b>	5

### **Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)**

*Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der / den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.*

#### **Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

Nicht zutreffend. Da bei der bibliografischen Literaturrecherche alle Dokumente anhand von Titel und Abstract ausgeschlossen werden mussten, wurden keine Volltexte gesichtet.

#### **Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

#### **Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Nicht zutreffend. Da bei der bibliografischen Literaturrecherche alle Dokumente anhand von Titel und Abstract ausgeschlossen werden mussten, wurden keine Volltexte gesichtet.

#### **Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

<b>Fortlaufende Nummer</b>	<b>Ausgeschlossene Referenz</b>	<b>Ausschlussgrund</b>
1	Abbeuhl et al. The prolong-ate study: A phase 2/3 study evaluating the efficacy and safety of BAX 855, a pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII) with extended half-life, for prophylactic and episodic treatments in severe haemophilia A. Haemophilia. 2014. Vol 2) (). 62.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

2	Abbuehl et al. Evaluation of long-term prophylaxis with a pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life in patients with hemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2016. Vol 22 (Supplement 4) (). 108.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
3	Abbuehl et al. Course of target joint bleeding with prophylaxis of a pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life in patients with hemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2016. Vol 22 (Supplement 4) (). 48.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
4	Abbuehl et al. Evaluation of the safety and efficacy of prophylaxis with bax855, a pegylated full-length recombinant factor viii with extended half-life, in a continuation of the prolong-ate study. <i>American Journal of Hematology</i> . 2014. Vol 89 (6) (). E78-E79.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
5	Abbuhl et al. Safety and efficacy of BAX 855, a PEGylated rFVIII product with extended half-life. <i>Hamostaseologie</i> . 2015. Vol 35 (Supplement 1) (). SA5.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
6	Booth et al. Health-related quality of life in previously treated severe haemophilia a patients with extended half-life, pegylated, full-length, recombinant factor VIII (BAX855) prophylaxis. <i>Haemophilia</i> . Conference: 10th annual congress of the european association for haemophilia and allied disorders. France. Conference start: 20170201. Conference end: 20170203. 2017. Vol 23 (). 75.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
7	Brand et al. Initial results of a clinical trial evaluating a full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life for the perioperative control of hemostasis in hemophilia A. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015. Vol 2) (). 349-350.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
8	Brand et al. Perioperative efficacy of an extended half-life, pegylated, full-length, recombinant factor VIII (BAX 855) in individual procedures. <i>Blood</i> . 2015. Vol 126 (23) (). 2299.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
9	Chowdary et al. An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A. <i>Blood</i> . 2015. Vol 126 (23) (). 3522.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
10	Dunn et al. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. . 2018. Vol (). .	A5, Studientypen nicht erfüllt

11	Engl et al. Comparison of annual bleeding rates in subjects with severe hemophilia a receiving prophylaxis treatment with recombinant factor VIII or pegylated recombinant factor VIII (BAX 855). Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015. Vol 2) (). 843-844.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
12	Epstein et al. Patient preferences for FVIII and BAX 855: Results from the BAX 855 pivotal trial. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015. Vol 2) (). 364.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
13	Konkle et al. Results of a pivotal clinical trial evaluating a full-length pegylated recombinant factor VIII (PEG-rFVIII) with extended half-life in haemophilia. Haemophilia. 2015. Vol 2) (). 30-31.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
14	Konkle et al. Bleeding patterns evaluated during prophylaxis with a full-length pegylated recombinant factor VIII (bax 855) with extended half-life in hemophilia A. Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015. Vol 2) (). 356-357.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
15	Konkle et al. Pharmacokinetics and preliminary immunogenicity of BAX 855, a PEGylated full-length recombinant factor VIII (PEG-rFVIII) with extended half-life. Haemophilia. 2014. Vol 3) (). 15.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
16	Ma et al. Characteristics of patients with and without bleeding in a pivotal trial of extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX055) for the prophylactic treatment of hemophilia A. American Journal of Hematology. 2016. Vol 91 (9) (). E402.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
17	Ma et al. Characteristics of patients without bleeding in a pivotal trial of extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia a. Blood. 2015. Vol 126 (23) (). 1105.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
18	Manco-Johnson et al. Joint bleeding patterns in patients treated prophylactically with an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855). Blood. 2015. Vol 126 (23) (). 2300.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
19	Mancuso et al. Outcome of clinical trials with new extended half-life FVIII/IX concentrates. Journal of Clinical Medicine. 2017. Vol 6 (4) (no pagination) (39). .	A5, Studientypen nicht erfüllt

20	Nogami et al. Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations. <i>Haemophilia</i> . 2017. Vol 106 (5). 704-710.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
21	Nogami et al. Correction to: Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations ( <i>Int J Hematol</i> , (2017), 106, (704-710), 10.1007/s12185-017-2265-6). <i>International Journal of Hematology</i> . 2018. Vol 107 (1). 123-124.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
22	Nogami et al. Perioperative safety and hemostatic efficacy of Advate((R)) in patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan. <i>Int J Hematol</i> . 2018. Vol (). .	A5, Studientypen nicht erfüllt
23	Prener et al. An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A in 234 pediatric, adolescent and adult patients. <i>Haemophilia</i> . Conference: 32th international congress of the world federation of hemophilia, WFH 2016. United states. 2016. Vol 22 (). 50.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
24	Sorensen et al. The prolong-ate study: A phase 2/3 study to evaluate efficacy and safety of bax 855, a longer-acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII), for prophylaxis and treatment of bleeding in severe hemophilia A. <i>Haemophilia</i> . 2013. Vol 2) (). 39.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
25	Stasyshyn et al. Factors influencing the pharmacokinetics of pegylated recombinant factor VIII (BAX 855) administered for prophylaxis in previously treated patients with severe hemophilia A. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2015. Vol 2) (). 177.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
26	Suzuki et al. Retrospective analysis of in vivo recovery and clearance during continuous infusion of recombinant factor VIII products: a single-institution study. <i>Haemophilia</i> . 2017. Vol 23 (2). 215-221.	A5, Studientypen nicht erfüllt

**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 dem zu bewertenden Arzneimittel**

Fortlaufende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey. NCT03169972 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP). NCT02615691 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. BAX 855 PK-Guided Dosing. NCT02585960 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. BAX 855 Pediatric Study. NCT02210091 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A. NCT01945593 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	Procedures. NCT01913405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
07	clinicaltrials.gov. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONGATE Study). NCT01736475 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. BAX 855 Dose-Escalation Safety Study. NCT01599819 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A. NCT02492984 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A. NCT01790828 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A. NCT02280265 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. NCT02282410 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS). NCT02093741 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. NCT00868530 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

15	clinicaltrials.gov. Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings. NCT00765726 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment. NCT02718677 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients. NCT00914459 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. China ADVATE PTP Study. NCT02170402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC). NCT01579903 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. NCT02190149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00916032 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study. NCT01376700 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Un-	A2, Intervention nicht erfüllt

	treated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A. NCT02634723 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
24	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan. NCT00932555 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance. NCT00195442 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD). NCT02078427 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting. NCT00950170 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients. NCT00157157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings. NCT00884390 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A. NCT01405742 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. NCT02930317 [Internet].	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
32	clinicaltrials.gov. Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate. NCT02483208 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00666406 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age. NCT00759655 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. Russian Kogenate Pediatric Study. NCT00632814 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00623727 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A. NCT02461992 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance. NCT01386268 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. EFPEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS. NCT00874926 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

40	clinicaltrials.gov. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers. NCT01064284 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients. NCT02941783 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF. NCT00895037 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A. NCT01181128 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. International PMS Study - KOGENATE Bayer. NCT00864552 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America. NCT00969319 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFâ...§ Contained Regular Prophylaxis. NCT02263066 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Weight-based Dosing in Hemophilia A. NCT02586012 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

48	clinicaltrials.gov. Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A. NCT02697370 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00621673 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. NCT00837356 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A. NCT00168051 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A. NCT00141843 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection. NCT00952822 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

56	clinicaltrials.gov. Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation. NCT02726139 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A. NCT02888223 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis. NCT02830477 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor / Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease. NCT00816660 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto <sup>®</sup> in Hemophilia A Undergoing Major Surgery. NCT00092976 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate <sup>®</sup> in Haemophilia A.. NCT02246881 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery. NCT00922597 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

64	clinicaltrials.gov. Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients. NCT02622646 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®. NCT03006965 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00323856 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII. NCT00543439 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries. NCT00606060 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. BAX 826 Dose-Escalation Safety Study. NCT02716194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. BAX 111 rVWF in Pediatrics. NCT02932618 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT00157040 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
73	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery. NCT00243659 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A. NCT00037544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
76	clinicaltrials.gov. Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A. NCT00038935 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Autoantibodies. NCT01968655 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. NCT01238367 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes.. NCT00245297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

80	clinicaltrials.gov. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. NCT00289536 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
81	clinicaltrials.gov. Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A. NCT01027377 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity. NCT00573118 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
83	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD). NCT00168090 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay. NCT00839202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A. NCT02306694 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A). NCT03205163 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in	A2, Intervention nicht erfüllt

	Patients With Severe Haemophilia A." NCT02581969 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
88	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A. NCT01568580 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
89	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report. NCT01159587 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
90	clinicaltrials.gov. Canadian Hemophilia Prophylaxis Study. NCT01085344 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. NCT00243386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. NCT02196207 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD). NCT01410227 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A. NCT00306670 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Previously Treated Pediatric	A2, Intervention nicht erfüllt

	Subjects With Hemophilia A. NCT01458106 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
96	clinicaltrials.gov. Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study. NCT02740413 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe. NCT03034044 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery. NCT00157105 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients. NCT00162019 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. ADVATE Post Authorization Safety Surveillance. NCT00214734 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors. NCT00344435 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiTâ,,ç) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia. NCT02750085 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical	A2, Intervention nicht erfüllt

	Study 069901. NCT00157053 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
104	clinicaltrials.gov. Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402. NCT00612417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A. NCT00279578 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan. NCT02207218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A. NCT00038909 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Quality of Life Study of Helixate NexGen. NCT01053715 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIII-Fc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A. NCT02234323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222. NCT01653639 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. NCT01233258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

112	clinicaltrials.gov. Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII. NCT00245245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. The European Paediatric Network for Haemophilia Management ( PedNet Registry). NCT02979119 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. BAX 802 in CHA With Inhibitors. NCT02895945 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors. NCT03417245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctogene Roxaparovec in Hemophilia A Patients. NCT03370913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO. NCT01959919 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A. NCT02093897 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products. NCT02976753 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

120	clinicaltrials.gov. A Gene Transfer Study for Hemophilia A. NCT03003533 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients. NCT01436825 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation. NCT00375323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens. NCT02314325 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A. NCT02996942 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
125	clinicaltrials.gov. Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A. NCT01454739 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980. NCT00629837 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery.. NCT02250482 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

128	clinicaltrials.gov. ATHN 2: Factor Switching Study. NCT02546622 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
129	clinicaltrials.gov. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00989196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. NCT01434511 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Safety of rFVIII-Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale. NCT02502149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency. NCT01000844 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy. NCT03095287 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg. NCT03392974 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration. NCT01184820 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A. NCT01810666 [Internet].	A2, Intervention nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
137	clinicaltrials.gov. Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A. NCT03061201 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors. NCT02020369 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa. NCT02448680 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A. NCT01178294 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet. NCT02677818 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
142	clinicaltrials.gov. rVWF IN PROPHYLAXIS. NCT02973087 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia. NCT00178607 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
144	clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A. NCT01029340 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

145	clinicaltrials.gov. DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A. NCT03136003 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII. NCT00284193 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients. NCT02479087 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients. NCT02727647 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies. NCT03405337 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
150	clinicaltrials.gov. A Study With OPTIVATE <sup>®</sup> in People With Von Willebrand Disease. NCT00387192 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke. NCT00890812 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A. NCT01034904 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A. NCT03379974 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
154	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674997">clinicaltrials.gov. GAS-Hem Feasibility Study. NCT02674997 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
155	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02577614">clinicaltrials.gov. FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery. NCT02577614 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
156	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392156">clinicaltrials.gov. Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes. NCT02392156 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
157	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02362581">clinicaltrials.gov. Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A. NCT02362581 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02396862">clinicaltrials.gov. Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment. NCT02396862 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
159	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370172">clinicaltrials.gov. Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects. NCT03370172 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
160	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311648">clinicaltrials.gov. BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial. NCT01311648 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
161	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586521">clinicaltrials.gov. BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults). NCT00586521 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
162	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586521">clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A.</a>	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT01138501 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
163	clinicaltrials.gov. Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients. NCT00555555 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A. NCT01580293 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate PÂ® in Patients With Von Willebrand Disease.. NCT02250508 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A. NCT02035384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia. NCT02796222 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A.. NCT02246894 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.. NCT02246868 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT02172950 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
171	clinicaltrials.gov. FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study. NCT02764489 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. NCT00404300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A. NCT00717626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. Gene Modified autoHST for Type A or B Hemophilia. NCT03217032 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. NCT02283268 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors. NCT00000582 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. 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 [Internet].	A2, Intervention nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
179	clinicaltrials.gov. Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers. NCT02506023 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects. NCT00840086 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. NCT00710619 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene <sup>®</sup> F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT01619046 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures. NCT02548143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A. NCT02921945 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of rFVIII <sup>®</sup> Fc at Two Vial Strengths. NCT02083965 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function.	A4, Endpunkte nicht erfüllt

	NCT02225483 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
187	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A. NCT01125813 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay. NCT03313531 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Research Study to Look at Side Effects During Regular Injection With Factor VIII Medicine Named Turoctocog Alfa for a 8 Weeks Period. NCT03449342 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors. NCT03417102 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. NCT01704521 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients. NCT01817868 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan. NCT02908243 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
194	clinicaltrials.gov. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors. NCT02795767 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
195	clinicaltrials.gov. Long-Term Safety and Efficacy of SPK-8011 in Males With Hemophilia A. NCT03432520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. NCT01775618 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients. NCT02576795 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of FanhdiÂ®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease. NCT02472665 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors. NCT02554526 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. Gene Therapy for Haemophilia A.. NCT03001830 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A. NCT00151385 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. 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.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

	NCT01051544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
203	clinicaltrials.gov. Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A. NCT02954575 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate. NCT03344003 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, BiostateÂ®, in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT00941616 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor. NCT01800435 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development. NCT01445197 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
208	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A. NCT00782470 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors. NCT01505946 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With	A2, Intervention nicht erfüllt

	Hemophilia. NCT00002386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
211	clinicaltrials.gov. Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery. NCT01571934 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
212	clinicaltrials.gov. Study of a pd vWF/FVIII, Biostate <sup>®</sup> , in Subjects With Haemophilia A. NCT00879541 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B. NCT03287999 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A. NCT01493778 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. International Immune Tolerance Study. NCT00212472 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. Study of Ataluren (PTC124 <sup>®</sup> ) in Hemophilia A and B. NCT00947193 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene <sup>®</sup> , F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A. NCT02027779 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

218	clinicaltrials.gov. Study of Biostate <sup>®</sup> in Children With Hemophilia A. NCT01229007 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. TNF $\pm$ and MFG-E8: Novel Biomarkers to Predict Implantation Failure. NCT02386384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386384</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Study of rFVIII <sup>Fc</sup> for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies. NCT03103542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy of rFVIII <sup>Fc</sup> for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study). NCT03093480 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia. NCT02108132 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens. NCT00927667 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A. NCT01692925 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers. NCT00612196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. Investigate Impact of Yasmin vs Mircrogynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	NCT00651846 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
227	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A. NCT02137850 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin. NCT00618579 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns. NCT03248141 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
230	clinicaltrials.gov. Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children. NCT02116855 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
231	clinicaltrials.gov. Platelet Function in Patients With Hemophilia A. NCT02093065 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. NCT03376516 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
233	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors. NCT02847637 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT03020160 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
235	clinicaltrials.gov. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors. NCT03154437 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. NCT02319070 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
237	clinicaltrials.gov. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants. NCT03315455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors. NCT03191799 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Rituximab to Treat Severe Hemophilia A. NCT00331006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A. NCT02610127 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. NCT02540187 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibi-	A2, Intervention nicht erfüllt

	tors During and After Major Surgery. NCT01561391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
243	clinicaltrials.gov. Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis. NCT01613794 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
244	clinicaltrials.gov. Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced). NCT01051076 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
245	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B. NCT03055611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
246	clinicaltrials.gov. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice. NCT03199794 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
247	clinicaltrials.gov. Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia. NCT01626105 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
248	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors. NCT02622321 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
249	clinicaltrials.gov. Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. NCT01757405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

250	clinicaltrials.gov. A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI. NCT02207894 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
251	clinicaltrials.gov. UK - EHL Outcomes Registry. NCT02938156 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
252	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS). NCT00166387 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
253	clinicaltrials.gov. Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding. NCT02792205 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
254	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study. NCT01652027 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
255	clinicaltrials.gov. Turkish Acquired Haemophilia Registry. NCT01403740 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
256	clinicaltrials.gov. Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects.. NCT03172208 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
257	clinicaltrials.gov. Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia. NCT03185897 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
258	clinicaltrials.gov. Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT01856751 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
259	clinicaltrials.gov. Individualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF. NCT03204539 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
260	clinicaltrials.gov. Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study.. NCT02851082 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
261	clinicaltrials.gov. Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. NCT02300519 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
262	clinicaltrials.gov. Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation. NCT02284789 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
263	clinicaltrials.gov. Study of Biostate <sup>®</sup> in Children With Von Willebrand Disease. NCT01213446 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
264	clinicaltrials.gov. Assessment of Quality of Life in Hemophilic Patients. NCT03159663 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
265	clinicaltrials.gov. Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A.. NCT01489111 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
266	clinicaltrials.gov. Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT01224808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

267	clinicaltrials.gov. Factor XIII in Major Burns Coagulation. NCT03188913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
268	clinicaltrials.gov. Coagulation Changes in Trauma Patients. NCT00795743 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
269	clinicaltrials.gov. A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care. NCT02049099 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
270	clinicaltrials.gov. TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia. NCT02781766 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
271	clinicaltrials.gov. Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study. NCT00213473 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
272	clinicaltrials.gov. Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. NCT02069457 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
273	clinicaltrials.gov. Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSevenÂ® During "Real-life" Usage in Germany. NCT00697320 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
274	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term.. NCT02579941 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
275	clinicaltrials.gov. Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for Newly Diagnosed Gliomas. NCT00253669 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

276	clinicaltrials.gov. Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions. NCT00518544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
277	clinicaltrials.gov. An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. NCT02554773 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
278	clinicaltrials.gov. Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies. NCT03157154 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
279	clinicaltrials.gov. A Single-center Clinical Trial of Bortezomib in Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). NCT03013114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
280	clinicaltrials.gov. Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study. NCT00554632 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
281	clinicaltrials.gov. Influence of ABO Blood Group on the Risk of Complications in Alcoholic or Viral C Cirrhosis?. NCT03342170 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342170</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
282	clinicaltrials.gov. Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT02552576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
283	clinicaltrials.gov. Musculoskeletal Function in Hemophilia. NCT00324493 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
284	clinicaltrials.gov. Levels of Von Willebrand Factor Multimers and VWF-Cleaving Protease (ADAMTS-13) in Preterm and Neonate. NCT00701610 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701610</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

285	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
286	clinicaltrials.gov. The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots. NCT00580424 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
287	clinicaltrials.gov. The Effect of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine Device (IUD) Versus a Copper Containing IUD on Risk of Blood Clots. NCT00584610 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584610</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
288	clinicaltrials.gov. Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients. NCT02923765 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
289	clinicaltrials.gov. Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity. NCT02911233 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
290	clinicaltrials.gov. Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors. NCT02453542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
291	clinicaltrials.gov. Anticoagulation for Advanced Cirrhotic Patients After TIPS. NCT03005444 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005444</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
292	clinicaltrials.gov. Efferocytosis and Genomic Polymorphism in Autoimmune Diseases. NCT00364728 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364728</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
293	clinicaltrials.gov. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A. NCT02634424 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
294	clinicaltrials.gov. Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry. NCT02253693 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
295	clinicaltrials.gov. Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine. NCT01905748 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
296	clinicaltrials.gov. Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. NCT00423059 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
297	clinicaltrials.gov. An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia. NCT02199717 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
298	clinicaltrials.gov. Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers. NCT00236301 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	clinicaltrials.gov. Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B. NCT03407651 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
300	clinicaltrials.gov. Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B. NCT03276130 [Internet].	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
301	clinicaltrials.gov. Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers. NCT03272568 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
302	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. NCT03196297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
303	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. NCT03196284 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
304	clinicaltrials.gov. Study Investigating Novoeight <sup>®</sup> /NovoEight <sup>®</sup> (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients. NCT03179748 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
305	clinicaltrials.gov. Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography. NCT03002480 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
306	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A. NCT02994407 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
307	clinicaltrials.gov. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A. NCT02971930 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
308	clinicaltrials.gov. Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight <sup>®</sup> (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A. NCT02941354 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
309	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A. NCT02938585 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
310	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
311	clinicaltrials.gov. National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A. NCT02528968 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
312	clinicaltrials.gov. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. NCT02490787 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
313	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
314	clinicaltrials.gov. A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. NCT02418793 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
315	clinicaltrials.gov. Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. NCT02256917 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
316	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients. NCT02035605 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
317	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. NCT01949792 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
318	clinicaltrials.gov. Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. NCT01863758 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
319	clinicaltrials.gov. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A. NCT01811875 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
320	clinicaltrials.gov. A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. NCT01708564 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
321	clinicaltrials.gov. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. NCT01579968 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
322	clinicaltrials.gov. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. NCT01579955 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

323	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven <sup>®</sup> in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State. NCT01562587 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
324	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
325	clinicaltrials.gov. Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B. NCT01510418 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
326	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
327	clinicaltrials.gov. A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A. NCT01365520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
328	clinicaltrials.gov. Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients. NCT01288391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
329	clinicaltrials.gov. Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven <sup>®</sup> in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. NCT01234545 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

330	clinicaltrials.gov. Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven <sup>®</sup> in Patients With Haemophilia A or B. NCT01220141 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
331	clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A. NCT01205724 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
332	clinicaltrials.gov. rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors. NCT01105546 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
333	clinicaltrials.gov. Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B. NCT01029808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
334	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
335	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors. NCT00951405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
336	clinicaltrials.gov. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study. NCT00936845 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
337	clinicaltrials.gov. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study. NCT00936312 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

338	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
339	clinicaltrials.gov. Observational Registry of NovoSevenÂ® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. NCT00703911 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
340	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain. NCT00581438 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
341	clinicaltrials.gov. Influence of Fibrin Glue on Seroma Formation After Modified Radical Mastectomy. NCT00909649 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909649</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
342	clinicaltrials.gov. Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study. NCT02460458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
343	clinicaltrials.gov. A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture. NCT02402829 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
344	clinicaltrials.gov. Almond Dose Response Study.. NCT00507520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
345	clinicaltrials.gov. Long Term Effects of Erythrocyte Lysis. NCT00842621 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
346	clinicaltrials.gov. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. NCT03361137 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
347	clinicaltrials.gov. Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling. NCT02955004 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
348	clinicaltrials.gov. Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00995046 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
349	clinicaltrials.gov. The Fear Factor Study - Does Fear Induce a Blood Clotting State?. NCT02601053 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
350	clinicaltrials.gov. Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1. NCT02061072 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
351	clinicaltrials.gov. Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome. NCT01649479 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
352	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab. NCT02189733 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
353	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors. NCT00221195 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
354	clinicaltrials.gov. Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis. NCT00156520 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
355	clinicaltrials.gov. 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ. NCT00952731 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
356	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
357	clinicaltrials.gov. Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers. NCT02815176 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
358	clinicaltrials.gov. "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study". NCT02957630 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
359	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
360	clinicaltrials.gov. Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect of Tourniquet Use on the Coagulation System. NCT02567903 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
361	clinicaltrials.gov. A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. NCT01252186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

362	clinicaltrials.gov. A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. NCT01388491 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
363	clinicaltrials.gov. E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MENopausal-associated Hot Flushes). NCT02834312 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
364	clinicaltrials.gov. Detecting the Impact of Statin Therapy On Lowering Risk of Venous Thrombo-Embolic Events (DISOLVE). NCT01524653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
365	clinicaltrials.gov. Testing an Active Form of Tamoxifen (4-hydroxytamoxifen) Delivered Through the Breast Skin to Control Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) of the Breast. NCT02993159 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993159</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
366	clinicaltrials.gov. In Vivo Evaluation of the Nipro Elisio, Dialyzer. NCT01653808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
367	clinicaltrials.gov. The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight Prehypertensives. NCT01796561 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
368	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives. NCT01291004 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
369	clinicaltrials.gov. Low Intensity Training Combined With KAATSU on Muscle Vasodilatation and Arterial Stiffness in the Elderly Population. NCT03272737 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272737</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

370	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
371	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913405">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
372	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
373	ICTRP WHO,. 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) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) - BAX855 PUP study. EUCTR2015-002136-40-BG [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
374	ICTRP WHO,. A phase 3 prospective, uncontrolled, multi-center 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
375	ICTRP WHO,. 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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT01945593 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
376	ICTRP WHO,. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey. NCT03169972 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
377	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
378	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
379	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01736475">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01736475</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
380	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
381	EU Clinical Trials Register,. 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-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	002236-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
382	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
383	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
384	EU Clinical Trials Register,. 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) < 6 ye.... 2015-002136-40 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
385	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
386	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003599-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003599-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

387	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
388	EU Clinical Trials Register,. A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2-period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the pro... 2017-000858-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000858-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000858-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
389	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
390	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
391	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
392	EU Clinical Trials Register,. IMMUNINE â€™ 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....	A2, Intervention nicht erfüllt

	2009-016719-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
393	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-actin.... 2013-002345-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
394	EU Clinical Trials Register,. BAX 930 (rADAMTS13) A PHASE 1 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION STUDY EVALUATING THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS IN HEREDITARY TTP (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PU.... 2012-003221-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003221-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003221-19</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
395	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to medium dose inhaled corticosteroid plus long acti.... 2013-002352-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
396	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequatley contr.... 2013-002163-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
397	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Favipiravir in Adult Subjects with Uncomplicated Influenza. 2013-002149-13 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002149-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002149-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
398	EU Clinical Trials Register,. A prospective, multi-center, randomized, controlled, single-blinded study to evaluate the safety and efficacy of AdvaCoat Mx sinus gel for treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps.. 2008-004226-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004226-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004226-16</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
399	EU Clinical Trials Register,. Dose-dense ABVD as first line therapy in early stage unfavorable Hodgkin's Lymphoma: a phase II, prospective, multi-center study. 2011-003191-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003191-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003191-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
400	EU Clinical Trials Register,. Prevention of Recurrence in Early-Stage, Node-Positive Breast Cancer with Low to Intermediate HER2 Expression with NeuVax, Treatment (PRESENT). 2011-005219-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
401	EU Clinical Trials Register,. A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND. 2016-001478-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
402	EU Clinical Trials Register,. ESTUDIO FASE IV, UNICENTRICO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO, CONTROLADO, COMPARATIVO DE DOS GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE TISSUC. 2007-003006-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

403	EU Clinical Trials Register,. The role of immunosuppressives in immunosenescence and immunotolerance in renal transplantation. 2011-003604-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003604-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003604-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
404	EU Clinical Trials Register,. A randomized, double-blind, parallel-arm, placebo- and comparator-controlled trial of the efficacy and safety of multiple doses of immediate. 2006-004998-95 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004998-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004998-95</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
405	EU Clinical Trials Register,. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) to. 2013-002523-42 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
406	EU Clinical Trials Register,. A phase II randomized, prospective, multicenter, placebo-controlled clinical trial to evaluate the chemopreventive effect of vitamin D in wo. 2011-002162-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002162-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002162-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
407	EU Clinical Trials Register,. Prostate Phytochemical & PUFA Intervention (PFPI) Norwegian title: Prostata Fytokjemikalie & PUFA Intervensjon (PFPI). 2006-006679-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
408	EU Clinical Trials Register,. Neoadjuvant chemotherapy in patients affected by prostatic cancer locally advanced (non metastatic. Phase II study. 2007-002909-49 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
409	EU Clinical Trials Register,. R788 as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. 2009-009034-32 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009034-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009034-32</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
410	EU Clinical Trials Register,. PHASE II MULTICENTRE CLINICAL STUDY WITH EARLY TREATMENT INTENSIFICATION IN PTS WITH HIGH-RISK HODGKIN LYMPHOMA, IDENTIFIED AS FDG-PET SCAN. 2007-007168-94 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007168-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007168-94</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
411	EU Clinical Trials Register,. Early salvage with high dose chemotherapy and stem cell transplantation in advanced stage Hodgkin's lymphoma patients with positive positro. 2008-002684-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
412	EU Clinical Trials Register,. RANDOMISED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO- CONTROLLED PHASE 2 STUDY OF CS-1008 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN/PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE. 2007-004574-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004574-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004574-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
413	EU Clinical Trials Register,. A 26 Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 26 Week Safety Extension Period E. 2015-005042-66 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
414	EU Clinical Trials Register,. Randomised, double-blind, 56 week placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of 2 do. 2013-004590-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
415	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Bavituximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2013-003953-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
416	EU Clinical Trials Register,. Polycythemia Vera Symptom Study Evaluating Ruxolitinib Versus Hydroxyurea in a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3. 2012-002318-37 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002318-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002318-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
417	EU Clinical Trials Register,. An Open-Label, Randomized, Phase II/III Trial of Taxane Therapy With or Without Bavituximab for the Treatment of HER2-Negative Metastatic Br. 2015-003780-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003780-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003780-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
418	EU Clinical Trials Register,. Prospective randomized Phase II trial with gemcitabine plus sunitinib versus gemcitabine alone in first-line therapy of metastatic or locall. 2007-005022-71 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
419	EU Clinical Trials Register,. An open-label, exploratory study of the pharmacokinetic and pharmacodynamic activity of rituximab in combination with methotrexate (MTX) in. 2005-003632-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003632-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003632-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
420	EU Clinical Trials Register,. Clinical and Laboratory Evaluation of Acute Rejection, Myocyte Growth, Repair, and Oxidative Stress Following de novo Cardiac Transplant: A. 2015-001041-83 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001041-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001041-83</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
421	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-27018966 in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bow.... 2012-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	001601-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001601-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001601-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
422	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-27018966 in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bow.... 2012-001600-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001600-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001600-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
423	EU Clinical Trials Register,. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonyleurea in pat.... 2007-005881-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
424	EU Clinical Trials Register,. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5Âµg [2actuations of 2.5 Âµg] an.... 2008-003647-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
425	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RM-131 Administered to Patients with Vomiting Symptoms and Moderate to Severe Diabetic Gastropa.... 2014-005623-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005623-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005623-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
426	EU Clinical Trials Register,. A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-h.... 2016-002109-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002109-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002109-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

427	EU Clinical Trials Register,. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 2 STUDY OF THE IDO INHIBITOR INCB024360 VERSUS TAMOXIFEN FOR SUBJECTS WITH BIOCHEMICAL-RECURRENT-ONLY EPITHELIAL OVARIAN CANCER, PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA, OR FAL.... 2012-001472-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001472-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001472-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
428	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE). 2017-003955-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
429	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
430	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip.... 2016-004740-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
431	EU Clinical Trials Register,. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function with Benralizumab in Severe, U.... 2016-002094-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
432	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physicianâ€™s	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of... 2014-003438-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
433	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
434	EU Clinical Trials Register,. A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Effect of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on 24-hour Ambulatory Blood Pressure in Patients with Rheumatoid .... 2011-006070-73 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006070-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006070-73</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
435	EU Clinical Trials Register,. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three.... 2012-004096-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
436	EU Clinical Trials Register,. A Phase I/II, Randomized, Observer-Blind, Multicenter Study to Evaluate Immunogenicity and Safety of Four Influenza Vaccines in Healthy Pediatric Subjects 6 to < 48 Months of Age.. 2013-002081-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002081-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002081-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
437	EU Clinical Trials Register,. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2012-004083-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
438	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with Relapsed or Refractory BAP1 deficient Malignant Mesothelioma. 2016-001139-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001139-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001139-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
439	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) in Combination With nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Compared With P.... 2015-004068-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	EU Clinical Trials Register,. A Long-term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib Disodium (FosD) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2010-020892-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020892-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020892-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
441	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Respon.... 2010-020745-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020745-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020745-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
442	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been.... 2016-002453-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

443	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. 2013-004812-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
444	EU Clinical Trials Register,. (OSKIRA-4): A Phase IIB, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Fostamatinib Disodium Monotherapy Compared with Adalimumab M... 2010-023692-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
445	EU Clinical Trials Register,. A Phase II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with INI1-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma. 2015-002469-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002469-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002469-41</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
446	EU Clinical Trials Register,. A Phase 1 Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma. 2015-002468-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002468-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002468-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
447	EU Clinical Trials Register,. A Phase 1/2, open-label, multicenter, dose escalation and dose expansion study of NKTR-214 and Nivolumab in patients with select locally advanced or metastatic solid tumor malignancies. 2016-003543-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	EU Clinical Trials Register,. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP-690,550 COMPARED TO METHOTREXATE IN METHOTREXATE-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. 2009-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	016987-34 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
449	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Pemetrexed/Cisplatin and Pemetrexed Maintenance for Initial Treatment of Subjects With Nonsquamous Nonâ€™Small C.... 2014-001436-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
450	EU Clinical Trials Register,. A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Examine the Safety and Tolerability of ACP-103 in the Treatment of Psychosis in Parkinsonâ€™s Disease. 2007-003035-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003035-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003035-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
451	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3 Efficacy and Safety Study of ALKS 5461 for the Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (the FORWARD-3 Study). 2014-000399-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000399-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000399-25</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
452	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Re.... 2010-020744-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020744-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020744-35</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
453	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-NaÃ–ve and PR.... 2014-003836-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

454	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Res.... 2010-020743-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020743-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020743-12</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
455	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study of the effects of KW-3902 Injectable Emulsion on heart failure signs and symptoms, diuresis, renal function, and clinical outcomes .... 2006-006843-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006843-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006843-29</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
456	EU Clinical Trials Register,. A 14 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PREGABALIN TWICE DAILY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA. 2006-000425-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000425-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000425-57</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
457	EU Clinical Trials Register,. INCB 18424-362 A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of the JAK1/2 Inhibitor, Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Subjects With Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of .... 2014-000293-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000293-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000293-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
458	EU Clinical Trials Register,. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.... 2008-000641-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
459	EU Clinical Trials Register,. ALTT0 (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their comb....	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2006-000562-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000562-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000562-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
460	PharmNet.Bund. 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) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%). 2015-002136-40 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
461	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
462	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
463	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
464	PharmNet.Bund. 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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	[Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	
--	---	--

**Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche**

Nicht zutreffend.

**Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien**

Fort-lau-fende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey. NCT03169972 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP). NCT02615691 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. BAX 855 PK-Guided Dosing. NCT02585960 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. BAX 855 Pediatric Study. NCT02210091 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A. NCT01945593 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	Procedures. NCT01913405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
07	clinicaltrials.gov. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONGATE Study). NCT01736475 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
08	clinicaltrials.gov. BAX 855 Dose-Escalation Safety Study. NCT01599819 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A. NCT02492984 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A. NCT01790828 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A. NCT02280265 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. NCT02282410 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS). NCT02093741 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. NCT00868530 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

15	clinicaltrials.gov. Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings. NCT00765726 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
16	clinicaltrials.gov. Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment. NCT02718677 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients. NCT00914459 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. China ADVATE PTP Study. NCT02170402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC). NCT01579903 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. NCT02190149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00916032 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study. NCT01376700 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Un-	A2, Intervention nicht erfüllt

	treated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A. NCT02634723 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
24	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan. NCT00932555 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
25	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance. NCT00195442 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD). NCT02078427 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting. NCT00950170 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients. NCT00157157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings. NCT00884390 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A. NCT01405742 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. NCT02930317 [Internet].	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
32	clinicaltrials.gov. Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate. NCT02483208 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00666406 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age. NCT00759655 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. Russian Kogenate Pediatric Study. NCT00632814 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00623727 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A. NCT02461992 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance. NCT01386268 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. EFPEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS. NCT00874926 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

40	clinicaltrials.gov. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers. NCT01064284 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
41	clinicaltrials.gov. Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients. NCT02941783 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF. NCT00895037 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A. NCT01181128 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. International PMS Study - KOGENATE Bayer. NCT00864552 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America. NCT00969319 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFâ...§ Contained Regular Prophylaxis. NCT02263066 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Weight-based Dosing in Hemophilia A. NCT02586012 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

48	clinicaltrials.gov. Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A. NCT02697370 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
49	clinicaltrials.gov. Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00621673 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. NCT00837356 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A. NCT00168051 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A. NCT00141843 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection. NCT00952822 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

56	clinicaltrials.gov. Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation. NCT02726139 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
57	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A. NCT02888223 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis. NCT02830477 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor / Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease. NCT00816660 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto <sup>®</sup> in Hemophilia A Undergoing Major Surgery. NCT00092976 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate <sup>®</sup> in Haemophilia A.. NCT02246881 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery. NCT00922597 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

64	clinicaltrials.gov. Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients. NCT02622646 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
65	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®. NCT03006965 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00323856 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII. NCT00543439 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries. NCT00606060 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. BAX 826 Dose-Escalation Safety Study. NCT02716194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. BAX 111 rVWF in Pediatrics. NCT02932618 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT00157040 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
73	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery. NCT00243659 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A. NCT00037544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
76	clinicaltrials.gov. Study Evaluating BDDrFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A. NCT00038935 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Autoantibodies. NCT01968655 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. NCT01238367 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes.. NCT00245297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

80	clinicaltrials.gov. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. NCT00289536 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
81	clinicaltrials.gov. Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A. NCT01027377 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity. NCT00573118 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
83	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD). NCT00168090 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay. NCT00839202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A. NCT02306694 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A). NCT03205163 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
87	clinicaltrials.gov. Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in	A2, Intervention nicht erfüllt

	Patients With Severe Haemophilia A." NCT02581969 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
88	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A. NCT01568580 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
89	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report. NCT01159587 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
90	clinicaltrials.gov. Canadian Hemophilia Prophylaxis Study. NCT01085344 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. NCT00243386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. NCT02196207 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD). NCT01410227 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A. NCT00306670 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Previously Treated Pediatric	A2, Intervention nicht erfüllt

	Subjects With Hemophilia A. NCT01458106 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
96	clinicaltrials.gov. Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study. NCT02740413 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
97	clinicaltrials.gov. Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe. NCT03034044 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery. NCT00157105 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients. NCT00162019 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. ADVATE Post Authorization Safety Surveillance. NCT00214734 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors. NCT00344435 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiTâ,,ç) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia. NCT02750085 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical	A2, Intervention nicht erfüllt

	Study 069901. NCT00157053 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
104	clinicaltrials.gov. Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402. NCT00612417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
105	clinicaltrials.gov. Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A. NCT00279578 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan. NCT02207218 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A. NCT00038909 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Quality of Life Study of Helixate NexGen. NCT01053715 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIII-Fc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A. NCT02234323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222. NCT01653639 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. NCT01233258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

112	clinicaltrials.gov. Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII. NCT00245245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
113	clinicaltrials.gov. The European Paediatric Network for Haemophilia Management ( PedNet Registry). NCT02979119 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. BAX 802 in CHA With Inhibitors. NCT02895945 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors. NCT03417245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctogene Roxaparovec in Hemophilia A Patients. NCT03370913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO. NCT01959919 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A. NCT02093897 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products. NCT02976753 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

120	clinicaltrials.gov. A Gene Transfer Study for Hemophilia A. NCT03003533 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
121	clinicaltrials.gov. Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients. NCT01436825 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation. NCT00375323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
123	clinicaltrials.gov. Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens. NCT02314325 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A. NCT02996942 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
125	clinicaltrials.gov. Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A. NCT01454739 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980. NCT00629837 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
127	clinicaltrials.gov. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery.. NCT02250482 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

128	clinicaltrials.gov. ATHN 2: Factor Switching Study. NCT02546622 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
129	clinicaltrials.gov. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00989196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. NCT01434511 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Safety of rFVIII-Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale. NCT02502149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency. NCT01000844 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy. NCT03095287 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg. NCT03392974 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration. NCT01184820 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A. NCT01810666 [Internet].	A2, Intervention nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
137	clinicaltrials.gov. Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A. NCT03061201 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors. NCT02020369 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa. NCT02448680 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
140	clinicaltrials.gov. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A. NCT01178294 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet. NCT02677818 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
142	clinicaltrials.gov. rVWF IN PROPHYLAXIS. NCT02973087 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia. NCT00178607 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
144	clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A. NCT01029340 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

145	clinicaltrials.gov. DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A. NCT03136003 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
146	clinicaltrials.gov. Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII. NCT00284193 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients. NCT02479087 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
148	clinicaltrials.gov. Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients. NCT02727647 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies. NCT03405337 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
150	clinicaltrials.gov. A Study With OPTIVATE <sup>®</sup> in People With Von Willebrand Disease. NCT00387192 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke. NCT00890812 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A. NCT01034904 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
153	clinicaltrials.gov. Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A. NCT03379974 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
154	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674997">clinicaltrials.gov. GAS-Hem Feasibility Study. NCT02674997 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
155	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02577614">clinicaltrials.gov. FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery. NCT02577614 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
156	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392156">clinicaltrials.gov. Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes. NCT02392156 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
157	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02362581">clinicaltrials.gov. Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A. NCT02362581 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
158	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02396862">clinicaltrials.gov. Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment. NCT02396862 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
159	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370172">clinicaltrials.gov. Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects. NCT03370172 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
160	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311648">clinicaltrials.gov. BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial. NCT01311648 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
161	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586521">clinicaltrials.gov. BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults). NCT00586521 [Internet]</a> . Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
162	<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT00586521">clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A.</a>	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT01138501 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
163	clinicaltrials.gov. Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients. NCT00555555 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A. NCT01580293 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate PÂ® in Patients With Von Willebrand Disease.. NCT02250508 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A. NCT02035384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia. NCT02796222 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A.. NCT02246894 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.. NCT02246868 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
170	clinicaltrials.gov. An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT02172950 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
171	clinicaltrials.gov. FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study. NCT02764489 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. NCT00404300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A. NCT00717626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. Gene Modified autoHST for Type A or B Hemophilia. NCT03217032 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. NCT02283268 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors. NCT00000582 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
178	clinicaltrials.gov. 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 [Internet].	A2, Intervention nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
179	clinicaltrials.gov. Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers. NCT02506023 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects. NCT00840086 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. NCT00710619 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene <sup>®</sup> F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT01619046 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures. NCT02548143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A. NCT02921945 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of rFVIII <sup>®</sup> Fc at Two Vial Strengths. NCT02083965 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
186	clinicaltrials.gov. Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function.	A4, Endpunkte nicht erfüllt

	NCT02225483 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
187	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A. NCT01125813 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay. NCT03313531 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Research Study to Look at Side Effects During Regular Injection With Factor VIII Medicine Named Turoctocog Alfa for a 8 Weeks Period. NCT03449342 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors. NCT03417102 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. NCT01704521 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
192	clinicaltrials.gov. Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients. NCT01817868 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan. NCT02908243 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
194	clinicaltrials.gov. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors. NCT02795767 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
195	clinicaltrials.gov. Long-Term Safety and Efficacy of SPK-8011 in Males With Hemophilia A. NCT03432520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. NCT01775618 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients. NCT02576795 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Fanhdi <sup>®</sup> , a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease. NCT02472665 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors. NCT02554526 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. Gene Therapy for Haemophilia A.. NCT03001830 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
201	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A. NCT00151385 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
202	clinicaltrials.gov. 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.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

	NCT01051544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
203	clinicaltrials.gov. Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A. NCT02954575 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate. NCT03344003 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, BiostateÂ®, in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT00941616 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor. NCT01800435 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development. NCT01445197 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
208	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A. NCT00782470 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors. NCT01505946 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
210	clinicaltrials.gov. Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With	A2, Intervention nicht erfüllt

	Hemophilia. NCT00002386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
211	clinicaltrials.gov. Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery. NCT01571934 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
212	clinicaltrials.gov. Study of a pd vWF/FVIII, Biostate <sup>®</sup> , in Subjects With Haemophilia A. NCT00879541 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B. NCT03287999 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A. NCT01493778 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. International Immune Tolerance Study. NCT00212472 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. Study of Ataluren (PTC124 <sup>®</sup> ) in Hemophilia A and B. NCT00947193 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene <sup>®</sup> , F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A. NCT02027779 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

218	clinicaltrials.gov. Study of Biostate <sup>®</sup> in Children With Hemophilia A. NCT01229007 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. TNF $\pm$ and MFG-E8: Novel Biomarkers to Predict Implantation Failure. NCT02386384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386384</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Study of rFVIII Fc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies. NCT03103542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study). NCT03093480 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia. NCT02108132 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens. NCT00927667 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A. NCT01692925 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers. NCT00612196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
226	clinicaltrials.gov. Investigate Impact of Yasmin vs Mircrogynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	NCT00651846 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
227	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A. NCT02137850 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
228	clinicaltrials.gov. Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin. NCT00618579 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
229	clinicaltrials.gov. Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns. NCT03248141 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
230	clinicaltrials.gov. Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children. NCT02116855 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
231	clinicaltrials.gov. Platelet Function in Patients With Hemophilia A. NCT02093065 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. NCT03376516 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
233	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors. NCT02847637 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
234	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT03020160 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
235	clinicaltrials.gov. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors. NCT03154437 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. NCT02319070 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
237	clinicaltrials.gov. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants. NCT03315455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors. NCT03191799 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Rituximab to Treat Severe Hemophilia A. NCT00331006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A. NCT02610127 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. NCT02540187 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
242	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibi-	A2, Intervention nicht erfüllt

	tors During and After Major Surgery. NCT01561391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
243	clinicaltrials.gov. Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis. NCT01613794 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
244	clinicaltrials.gov. Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced). NCT01051076 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
245	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B. NCT03055611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
246	clinicaltrials.gov. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice. NCT03199794 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
247	clinicaltrials.gov. Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia. NCT01626105 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
248	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors. NCT02622321 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
249	clinicaltrials.gov. Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. NCT01757405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

250	clinicaltrials.gov. A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI. NCT02207894 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
251	clinicaltrials.gov. UK - EHL Outcomes Registry. NCT02938156 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
252	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS). NCT00166387 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
253	clinicaltrials.gov. Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding. NCT02792205 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
254	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study. NCT01652027 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
255	clinicaltrials.gov. Turkish Acquired Haemophilia Registry. NCT01403740 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
256	clinicaltrials.gov. Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects.. NCT03172208 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
257	clinicaltrials.gov. Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia. NCT03185897 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
258	clinicaltrials.gov. Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT01856751 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
259	clinicaltrials.gov. Individualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF. NCT03204539 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
260	clinicaltrials.gov. Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study.. NCT02851082 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
261	clinicaltrials.gov. Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. NCT02300519 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
262	clinicaltrials.gov. Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation. NCT02284789 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
263	clinicaltrials.gov. Study of Biostate <sup>®</sup> in Children With Von Willebrand Disease. NCT01213446 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
264	clinicaltrials.gov. Assessment of Quality of Life in Hemophilic Patients. NCT03159663 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
265	clinicaltrials.gov. Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A.. NCT01489111 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
266	clinicaltrials.gov. Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT01224808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

267	clinicaltrials.gov. Factor XIII in Major Burns Coagulation. NCT03188913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
268	clinicaltrials.gov. Coagulation Changes in Trauma Patients. NCT00795743 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
269	clinicaltrials.gov. A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care. NCT02049099 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
270	clinicaltrials.gov. TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia. NCT02781766 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
271	clinicaltrials.gov. Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study. NCT00213473 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
272	clinicaltrials.gov. Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. NCT02069457 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
273	clinicaltrials.gov. Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSevenÂ® During "Real-life" Usage in Germany. NCT00697320 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
274	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term.. NCT02579941 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
275	clinicaltrials.gov. Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for Newly Diagnosed Gliomas. NCT00253669 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

276	clinicaltrials.gov. Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions. NCT00518544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
277	clinicaltrials.gov. An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. NCT02554773 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
278	clinicaltrials.gov. Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies. NCT03157154 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
279	clinicaltrials.gov. A Single-center Clinical Trial of Bortezomib in Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). NCT03013114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
280	clinicaltrials.gov. Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study. NCT00554632 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
281	clinicaltrials.gov. Influence of ABO Blood Group on the Risk of Complications in Alcoholic or Viral C Cirrhosis?. NCT03342170 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342170</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
282	clinicaltrials.gov. Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT02552576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
283	clinicaltrials.gov. Musculoskeletal Function in Hemophilia. NCT00324493 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
284	clinicaltrials.gov. Levels of Von Willebrand Factor Multimers and VWF-Cleaving Protease (ADAMTS-13) in Preterm and Neonate. NCT00701610 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701610</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

285	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
286	clinicaltrials.gov. The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots. NCT00580424 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
287	clinicaltrials.gov. The Effect of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine Device (IUD) Versus a Copper Containing IUD on Risk of Blood Clots. NCT00584610 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584610</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
288	clinicaltrials.gov. Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients. NCT02923765 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
289	clinicaltrials.gov. Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity. NCT02911233 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
290	clinicaltrials.gov. Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors. NCT02453542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
291	clinicaltrials.gov. Anticoagulation for Advanced Cirrhotic Patients After TIPS. NCT03005444 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005444</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
292	clinicaltrials.gov. Efferocytosis and Genomic Polymorphism in Autoimmune Diseases. NCT00364728 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364728</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
293	clinicaltrials.gov. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A. NCT02634424 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
294	clinicaltrials.gov. Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry. NCT02253693 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
295	clinicaltrials.gov. Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine. NCT01905748 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
296	clinicaltrials.gov. Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. NCT00423059 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
297	clinicaltrials.gov. An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia. NCT02199717 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
298	clinicaltrials.gov. Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers. NCT00236301 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
299	clinicaltrials.gov. Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B. NCT03407651 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
300	clinicaltrials.gov. Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B. NCT03276130 [Internet].	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
301	clinicaltrials.gov. Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers. NCT03272568 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
302	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. NCT03196297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
303	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. NCT03196284 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
304	clinicaltrials.gov. Study Investigating NovoEight <sup>®</sup> /NovoEight <sup>®</sup> (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients. NCT03179748 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
305	clinicaltrials.gov. Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography. NCT03002480 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
306	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A. NCT02994407 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
307	clinicaltrials.gov. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A. NCT02971930 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
308	clinicaltrials.gov. Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight <sup>®</sup> (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A. NCT02941354 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
309	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A. NCT02938585 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
310	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
311	clinicaltrials.gov. National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A. NCT02528968 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
312	clinicaltrials.gov. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. NCT02490787 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
313	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
314	clinicaltrials.gov. A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. NCT02418793 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
315	clinicaltrials.gov. Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. NCT02256917 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
316	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients. NCT02035605 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
317	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. NCT01949792 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
318	clinicaltrials.gov. Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. NCT01863758 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
319	clinicaltrials.gov. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A. NCT01811875 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
320	clinicaltrials.gov. A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. NCT01708564 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
321	clinicaltrials.gov. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. NCT01579968 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
322	clinicaltrials.gov. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. NCT01579955 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

323	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven <sup>®</sup> in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State. NCT01562587 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
324	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
325	clinicaltrials.gov. Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B. NCT01510418 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
326	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
327	clinicaltrials.gov. A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A. NCT01365520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
328	clinicaltrials.gov. Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients. NCT01288391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
329	clinicaltrials.gov. Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven <sup>®</sup> in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. NCT01234545 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

330	clinicaltrials.gov. Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSevenÂ® in Patients With Haemophilia A or B. NCT01220141 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
331	clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A. NCT01205724 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
332	clinicaltrials.gov. rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors. NCT01105546 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
333	clinicaltrials.gov. Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B. NCT01029808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
334	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
335	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors. NCT00951405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
336	clinicaltrials.gov. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study. NCT00936845 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
337	clinicaltrials.gov. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study. NCT00936312 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

338	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
339	clinicaltrials.gov. Observational Registry of NovoSevenÂ® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. NCT00703911 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
340	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain. NCT00581438 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
341	clinicaltrials.gov. Influence of Fibrin Glue on Seroma Formation After Modified Radical Mastectomy. NCT00909649 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909649</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
342	clinicaltrials.gov. Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study. NCT02460458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
343	clinicaltrials.gov. A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture. NCT02402829 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
344	clinicaltrials.gov. Almond Dose Response Study.. NCT00507520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
345	clinicaltrials.gov. Long Term Effects of Erythrocyte Lysis. NCT00842621 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
346	clinicaltrials.gov. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. NCT03361137 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
347	clinicaltrials.gov. Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling. NCT02955004 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
348	clinicaltrials.gov. Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00995046 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
349	clinicaltrials.gov. The Fear Factor Study - Does Fear Induce a Blood Clotting State?. NCT02601053 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
350	clinicaltrials.gov. Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1. NCT02061072 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
351	clinicaltrials.gov. Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome. NCT01649479 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
352	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab. NCT02189733 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
353	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors. NCT00221195 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
354	clinicaltrials.gov. Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis. NCT00156520 [Internet].	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
355	clinicaltrials.gov. 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ. NCT00952731 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
356	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
357	clinicaltrials.gov. Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers. NCT02815176 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
358	clinicaltrials.gov. "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study". NCT02957630 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
359	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
360	clinicaltrials.gov. Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect of Tourniquet Use on the Coagulation System. NCT02567903 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
361	clinicaltrials.gov. A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. NCT01252186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

362	clinicaltrials.gov. A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. NCT01388491 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
363	clinicaltrials.gov. E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MENopausal-associated Hot Flushes). NCT02834312 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
364	clinicaltrials.gov. Detecting the Impact of Statin Therapy On Lowering Risk of Venous Thrombo-Embolic Events (DISOLVE). NCT01524653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
365	clinicaltrials.gov. Testing an Active Form of Tamoxifen (4-hydroxytamoxifen) Delivered Through the Breast Skin to Control Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) of the Breast. NCT02993159 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993159</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
366	clinicaltrials.gov. In Vivo Evaluation of the Nipro Elisio, Dialyzer. NCT01653808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
367	clinicaltrials.gov. The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight Prehypertensives. NCT01796561 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
368	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives. NCT01291004 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
369	clinicaltrials.gov. Low Intensity Training Combined With KAATSU on Muscle Vasodilatation and Arterial Stiffness in the Elderly Population. NCT03272737 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272737</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

370	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
371	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913405">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
372	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
373	ICTRP WHO,. 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) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) - BAX855 PUP study. EUCTR2015-002136-40-BG [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
374	ICTRP WHO,. A phase 3 prospective, uncontrolled, multi-center 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
375	ICTRP WHO,. 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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT01945593 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
376	ICTRP WHO,. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey. NCT03169972 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
377	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
378	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
379	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01736475">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01736475</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
380	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
381	EU Clinical Trials Register,. 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-	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	002236-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
382	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
383	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
384	EU Clinical Trials Register,. 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) < 6 ye.... 2015-002136-40 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
385	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
386	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003599-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003599-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

387	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
388	EU Clinical Trials Register,. A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2-period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the pro... 2017-000858-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000858-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000858-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
389	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
390	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
391	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
392	EU Clinical Trials Register,. IMMUNINE â€™ 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....	A2, Intervention nicht erfüllt

	2009-016719-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
393	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-actin.... 2013-002345-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
394	EU Clinical Trials Register,. BAX 930 (rADAMTS13) A PHASE 1 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION STUDY EVALUATING THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS IN HEREDITARY TTP (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PU.... 2012-003221-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003221-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003221-19</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
395	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to medium dose inhaled corticosteroid plus long acti.... 2013-002352-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
396	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequatley contr.... 2013-002163-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
397	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Favipiravir in Adult Subjects with Uncomplicated Influenza. 2013-002149-13 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002149-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002149-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
398	EU Clinical Trials Register,. A prospective, multi-center, randomized, controlled, single-blinded study to evaluate the safety and efficacy of AdvaCoat Mx sinus gel for treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps.. 2008-004226-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004226-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004226-16</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
399	EU Clinical Trials Register,. Dose-dense ABVD as first line therapy in early stage unfavorable Hodgkin's Lymphoma: a phase II, prospective, multi-center study. 2011-003191-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003191-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003191-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
400	EU Clinical Trials Register,. Prevention of Recurrence in Early-Stage, Node-Positive Breast Cancer with Low to Intermediate HER2 Expression with NeuVax, Treatment (PRESENT). 2011-005219-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
401	EU Clinical Trials Register,. A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND. 2016-001478-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
402	EU Clinical Trials Register,. ESTUDIO FASE IV, UNICENTRICO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO, CONTROLADO, COMPARATIVO DE DOS GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE TISSUC. 2007-003006-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

403	EU Clinical Trials Register,. The role of immunosuppressives in immunosenescence and immunotolerance in renal transplantation. 2011-003604-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003604-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003604-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
404	EU Clinical Trials Register,. A randomized, double-blind, parallel-arm, placebo- and comparator-controlled trial of the efficacy and safety of multiple doses of immediate. 2006-004998-95 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004998-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004998-95</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
405	EU Clinical Trials Register,. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) to. 2013-002523-42 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
406	EU Clinical Trials Register,. A phase II randomized, prospective, multicenter, placebo-controlled clinical trial to evaluate the chemopreventive effect of vitamin D in wo. 2011-002162-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002162-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002162-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
407	EU Clinical Trials Register,. Prostate Phytochemical & PUFA Intervention (PFPI) Norwegian title: Prostata Fytokjemikalie & PUFA Intervensjon (PFPI). 2006-006679-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
408	EU Clinical Trials Register,. Neoadjuvant chemotherapy in patients affected by prostatic cancer locally advanced (non metastatic. Phase II study. 2007-002909-49 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
409	EU Clinical Trials Register,. R788 as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. 2009-009034-32 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009034-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009034-32</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
410	EU Clinical Trials Register,. PHASE II MULTICENTRE CLINICAL STUDY WITH EARLY TREATMENT INTENSIFICATION IN PTS WITH HIGH-RISK HODGKIN LYMPHOMA, IDENTIFIED AS FDG-PET SCAN. 2007-007168-94 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007168-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007168-94</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
411	EU Clinical Trials Register,. Early salvage with high dose chemotherapy and stem cell transplantation in advanced stage Hodgkin's lymphoma patients with positive positro. 2008-002684-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
412	EU Clinical Trials Register,. RANDOMISED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO- CONTROLLED PHASE 2 STUDY OF CS-1008 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN/PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE. 2007-004574-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004574-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004574-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
413	EU Clinical Trials Register,. A 26 Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 26 Week Safety Extension Period E. 2015-005042-66 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
414	EU Clinical Trials Register,. Randomised, double-blind, 56 week placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of 2 do. 2013-004590-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
415	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Baviximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2013-003953-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
416	EU Clinical Trials Register,. Polycythemia Vera Symptom Study Evaluating Ruxolitinib Versus Hydroxyurea in a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3. 2012-002318-37 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002318-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002318-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
417	EU Clinical Trials Register,. An Open-Label, Randomized, Phase II/III Trial of Taxane Therapy With or Without Bavituximab for the Treatment of HER2-Negative Metastatic Br. 2015-003780-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003780-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003780-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
418	EU Clinical Trials Register,. Prospective randomized Phase II trial with gemcitabine plus sunitinib versus gemcitabine alone in first-line therapy of metastatic or locall. 2007-005022-71 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
419	EU Clinical Trials Register,. An open-label, exploratory study of the pharmacokinetic and pharmacodynamic activity of rituximab in combination with methotrexate (MTX) in. 2005-003632-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003632-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003632-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
420	EU Clinical Trials Register,. Clinical and Laboratory Evaluation of Acute Rejection, Myocyte Growth, Repair, and Oxidative Stress Following de novo Cardiac Transplant: A. 2015-001041-83 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001041-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001041-83</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
421	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-27018966 in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bow.... 2012-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	001601-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001601-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001601-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
422	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-27018966 in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bow.... 2012-001600-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001600-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001600-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
423	EU Clinical Trials Register,. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonyleurea in pat.... 2007-005881-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
424	EU Clinical Trials Register,. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5Âµg [2actuations of 2.5 Âµg] an.... 2008-003647-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
425	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RM-131 Administered to Patients with Vomiting Symptoms and Moderate to Severe Diabetic Gastropa.... 2014-005623-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005623-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005623-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
426	EU Clinical Trials Register,. A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-h.... 2016-002109-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002109-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002109-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

427	EU Clinical Trials Register,. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 2 STUDY OF THE IDO INHIBITOR INCB024360 VERSUS TAMOXIFEN FOR SUBJECTS WITH BIOCHEMICAL-RECURRENT-ONLY EPITHELIAL OVARIAN CANCER, PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA, OR FAL.... 2012-001472-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001472-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001472-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
428	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE). 2017-003955-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
429	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
430	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip.... 2016-004740-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
431	EU Clinical Trials Register,. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function with Benralizumab in Severe, U.... 2016-002094-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
432	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physicianâ€™s	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of... 2014-003438-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
433	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
434	EU Clinical Trials Register,. A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Effect of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on 24-hour Ambulatory Blood Pressure in Patients with Rheumatoid .... 2011-006070-73 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006070-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006070-73</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
435	EU Clinical Trials Register,. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three.... 2012-004096-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
436	EU Clinical Trials Register,. A Phase I/II, Randomized, Observer-Blind, Multicenter Study to Evaluate Immunogenicity and Safety of Four Influenza Vaccines in Healthy Pediatric Subjects 6 to < 48 Months of Age.. 2013-002081-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002081-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002081-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
437	EU Clinical Trials Register,. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2012-004083-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
438	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with Relapsed or Refractory BAP1 deficient Malignant Mesothelioma. 2016-001139-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001139-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001139-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
439	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) in Combination With nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Compared With P.... 2015-004068-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	EU Clinical Trials Register,. A Long-term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib Disodium (FosD) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2010-020892-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020892-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020892-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
441	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Respon.... 2010-020745-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020745-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020745-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
442	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been.... 2016-002453-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

443	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Non-Small Cell Lung Cancer. 2013-004812-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
444	EU Clinical Trials Register,. (OSKIRA-4): A Phase IIB, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Fostamatinib Disodium Monotherapy Compared with Adalimumab M... 2010-023692-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
445	EU Clinical Trials Register,. A Phase II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with INI1-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma. 2015-002469-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002469-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002469-41</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
446	EU Clinical Trials Register,. A Phase 1 Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma. 2015-002468-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002468-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002468-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
447	EU Clinical Trials Register,. A Phase 1/2, open-label, multicenter, dose escalation and dose expansion study of NKTR-214 and Nivolumab in patients with select locally advanced or metastatic solid tumor malignancies. 2016-003543-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	EU Clinical Trials Register,. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP-690,550 COMPARED TO METHOTREXATE IN METHOTREXATE-NAÏVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. 2009-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	016987-34 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
449	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Pemetrexed/Cisplatin and Pemetrexed Maintenance for Initial Treatment of Subjects With Nonsquamous Nonâ€™Small C.... 2014-001436-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
450	EU Clinical Trials Register,. A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Examine the Safety and Tolerability of ACP-103 in the Treatment of Psychosis in Parkinsonâ€™s Disease. 2007-003035-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003035-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003035-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
451	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3 Efficacy and Safety Study of ALKS 5461 for the Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (the FORWARD-3 Study). 2014-000399-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000399-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000399-25</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
452	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Re.... 2010-020744-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020744-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020744-35</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
453	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-NaÃ–ve and PR.... 2014-003836-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

454	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Res.... 2010-020743-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020743-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020743-12</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
455	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study of the effects of KW-3902 Injectable Emulsion on heart failure signs and symptoms, diuresis, renal function, and clinical outcomes .... 2006-006843-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006843-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006843-29</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
456	EU Clinical Trials Register,. A 14 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PREGABALIN TWICE DAILY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA. 2006-000425-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000425-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000425-57</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
457	EU Clinical Trials Register,. INCB 18424-362 A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of the JAK1/2 Inhibitor, Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Subjects With Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of .... 2014-000293-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000293-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000293-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
458	EU Clinical Trials Register,. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.... 2008-000641-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
459	EU Clinical Trials Register,. ALTTO (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their comb....	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2006-000562-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000562-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000562-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
460	PharmNet.Bund. 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) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%). 2015-002136-40 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
461	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
462	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
463	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
464	PharmNet.Bund. 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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	[Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	
--	---	--

**Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen**

Fort-lau-fende Nummer	Referenz	Ausschlussgrund
01	clinicaltrials.gov. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey. NCT03169972 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
02	clinicaltrials.gov. BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP). NCT02615691 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
03	clinicaltrials.gov. BAX 855 PK-Guided Dosing. NCT02585960 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
04	clinicaltrials.gov. BAX 855 Pediatric Study. NCT02210091 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
05	clinicaltrials.gov. Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A. NCT01945593 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
06	clinicaltrials.gov. BAX 855 Dose-Escalation Safety Study. NCT01599819 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
07	clinicaltrials.gov. PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A. NCT02492984 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

08	clinicaltrials.gov. Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A. NCT01790828 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
09	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A. NCT02280265 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
10	clinicaltrials.gov. Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. NCT02282410 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
11	clinicaltrials.gov. ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS). NCT02093741 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
12	clinicaltrials.gov. Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects. NCT00868530 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
13	clinicaltrials.gov. Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings. NCT00765726 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
14	clinicaltrials.gov. Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment. NCT02718677 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
15	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients. NCT00914459 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

16	clinicaltrials.gov. China ADVATE PTP Study. NCT02170402 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
17	clinicaltrials.gov. Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC). NCT01579903 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
18	clinicaltrials.gov. Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS. NCT02190149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
19	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00916032 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
20	clinicaltrials.gov. Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study. NCT01376700 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
21	clinicaltrials.gov. Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A. NCT02634723 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
22	clinicaltrials.gov. EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan. NCT00932555 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
23	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance. NCT00195442 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
24	clinicaltrials.gov. ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD). NCT02078427 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
25	clinicaltrials.gov. Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting. NCT00950170 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
26	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients. NCT00157157 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
27	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings. NCT00884390 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
28	clinicaltrials.gov. Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A. NCT01405742 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
29	clinicaltrials.gov. Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A. NCT02930317 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
30	clinicaltrials.gov. Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate. NCT02483208 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
31	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00666406 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

32	clinicaltrials.gov. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age. NCT00759655 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
33	clinicaltrials.gov. Russian Kogenate Pediatric Study. NCT00632814 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
34	clinicaltrials.gov. BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00623727 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
35	clinicaltrials.gov. Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A. NCT02461992 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
36	clinicaltrials.gov. Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance. NCT01386268 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
37	clinicaltrials.gov. EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS. NCT00874926 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
38	clinicaltrials.gov. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers. NCT01064284 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
39	clinicaltrials.gov. Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients. NCT02941783 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
40	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF. NCT00895037 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

41	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A. NCT01181128 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
42	clinicaltrials.gov. International PMS Study - KOGENATE Bayer. NCT00864552 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
43	clinicaltrials.gov. Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America. NCT00969319 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
44	clinicaltrials.gov. Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFâ...§ Contained Regular Prophylaxis. NCT02263066 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
45	clinicaltrials.gov. Weight-based Dosing in Hemophilia A. NCT02586012 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
46	clinicaltrials.gov. Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A. NCT02697370 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
47	clinicaltrials.gov. Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00621673 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
48	clinicaltrials.gov. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects. NCT00837356 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

49	clinicaltrials.gov. Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A. NCT00168051 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
50	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
51	clinicaltrials.gov. Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A. NCT00141843 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
52	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection. NCT00952822 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
53	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
54	clinicaltrials.gov. Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation. NCT02726139 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
55	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A. NCT02888223 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
56	clinicaltrials.gov. Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis. NCT02830477 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

57	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor / Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease. NCT00816660 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
58	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto <sup>®</sup> in Hemophilia A Undergoing Major Surgery. NCT00092976 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
59	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate <sup>®</sup> in Haemophilia A.. NCT02246881 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
60	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
61	clinicaltrials.gov. Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery. NCT00922597 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
62	clinicaltrials.gov. Personalized Prophylactic Treatment With Advate <sup>®</sup> in Severe or Moderate Haemophilia A Patients. NCT02622646 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
63	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT <sup>®</sup> . NCT03006965 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
64	clinicaltrials.gov. Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT00323856 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

65	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
66	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII. NCT00543439 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
67	clinicaltrials.gov. BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries. NCT00606060 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
68	clinicaltrials.gov. BAX 826 Dose-Escalation Safety Study. NCT02716194 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
69	clinicaltrials.gov. BAX 111 rVWF in Pediatrics. NCT02932618 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02932618</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
70	clinicaltrials.gov. Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A. NCT00157040 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
71	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
72	clinicaltrials.gov. Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery. NCT00243659 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

73	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A. NCT00037544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
74	clinicaltrials.gov. Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A. NCT00038935 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
75	clinicaltrials.gov. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Autoantibodies. NCT01968655 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
76	clinicaltrials.gov. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543. NCT01238367 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
77	clinicaltrials.gov. Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes.. NCT00245297 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
78	clinicaltrials.gov. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. NCT00289536 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
79	clinicaltrials.gov. Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A. NCT01027377 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
80	clinicaltrials.gov. Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity. NCT00573118 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

81	clinicaltrials.gov. Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD). NCT00168090 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
82	clinicaltrials.gov. Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay. NCT00839202 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
83	clinicaltrials.gov. Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A. NCT02306694 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
84	clinicaltrials.gov. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A). NCT03205163 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
85	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
86	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A. NCT01568580 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
87	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report. NCT01159587 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
88	clinicaltrials.gov. Canadian Hemophilia Prophylaxis Study. NCT01085344 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

89	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A. NCT00243386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
90	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial. NCT02196207 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
91	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD). NCT01410227 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
92	clinicaltrials.gov. Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A. NCT00306670 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
93	clinicaltrials.gov. Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A. NCT01458106 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
94	clinicaltrials.gov. Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study. NCT02740413 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
95	clinicaltrials.gov. Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe. NCT03034044 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
96	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemo-	A2, Intervention nicht erfüllt

	philia A Patients Undergoing Surgery. NCT00157105 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
97	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients. NCT00162019 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
98	clinicaltrials.gov. ADVATE Post Authorization Safety Surveillance. NCT00214734 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
99	clinicaltrials.gov. Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors. NCT00344435 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
100	clinicaltrials.gov. Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiTâ,,ç) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia. NCT02750085 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
101	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
102	clinicaltrials.gov. Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402. NCT00612417 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
103	clinicaltrials.gov. Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A. NCT00279578 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
104	clinicaltrials.gov. To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan. NCT02207218 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
105	clinicaltrials.gov. Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A. NCT00038909 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
106	clinicaltrials.gov. Quality of Life Study of Helixate NexGen. NCT01053715 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
107	clinicaltrials.gov. An Open Label Study to Determine the Safety and Efficacy of Replacement Factor VIII Protein (Known as rFVIII-Fc) in Untreated Males With Severe Hemophilia A. NCT02234323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
108	clinicaltrials.gov. Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222. NCT01653639 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
109	clinicaltrials.gov. A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. NCT01233258 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
110	clinicaltrials.gov. Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII. NCT00245245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
111	clinicaltrials.gov. The European Paediatric Network for Haemophilia Management ( PedNet Registry). NCT02979119 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
112	clinicaltrials.gov. BAX 802 in CHA With Inhibitors. NCT02895945 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

113	clinicaltrials.gov. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors. NCT03417245 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
114	clinicaltrials.gov. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvec in Hemophilia A Patients. NCT03370913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
115	clinicaltrials.gov. Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO. NCT01959919 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
116	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A. NCT02093897 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
117	clinicaltrials.gov. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products. NCT02976753 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
118	clinicaltrials.gov. A Gene Transfer Study for Hemophilia A. NCT03003533 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
119	clinicaltrials.gov. Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients. NCT01436825 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
120	clinicaltrials.gov. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation. NCT00375323 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

121	clinicaltrials.gov. Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens. NCT02314325 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
122	clinicaltrials.gov. Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A. NCT02996942 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
123	clinicaltrials.gov. Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A. NCT01454739 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
124	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980. NCT00629837 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
125	clinicaltrials.gov. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery.. NCT02250482 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
126	clinicaltrials.gov. ATHN 2: Factor Switching Study. NCT02546622 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
127	clinicaltrials.gov. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00989196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
128	clinicaltrials.gov. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A. NCT01434511 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

129	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics and Safety of rFVIII Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale. NCT02502149 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
130	clinicaltrials.gov. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency. NCT01000844 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
131	clinicaltrials.gov. Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy. NCT03095287 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
132	clinicaltrials.gov. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg. NCT03392974 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
133	clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration. NCT01184820 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
134	clinicaltrials.gov. Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A. NCT01810666 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
135	clinicaltrials.gov. Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A. NCT03061201 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
136	clinicaltrials.gov. Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors. NCT02020369 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

137	clinicaltrials.gov. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa. NCT02448680 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
138	clinicaltrials.gov. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A. NCT01178294 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
139	clinicaltrials.gov. The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet. NCT02677818 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
140	clinicaltrials.gov. rVWF IN PROPHYLAXIS. NCT02973087 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02973087</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
141	clinicaltrials.gov. Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia. NCT00178607 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
142	clinicaltrials.gov. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A. NCT01029340 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
143	clinicaltrials.gov. DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A. NCT03136003 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
144	clinicaltrials.gov. Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII. NCT00284193 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
145	clinicaltrials.gov. Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients. NCT02479087 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
146	clinicaltrials.gov. Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients. NCT02727647 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
147	clinicaltrials.gov. Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies. NCT03405337 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
148	clinicaltrials.gov. A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease. NCT00387192 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
149	clinicaltrials.gov. Factor XI Levels in Acute Ischemic Stroke. NCT00890812 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00890812</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
150	clinicaltrials.gov. Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A. NCT01034904 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
151	clinicaltrials.gov. Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A. NCT03379974 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
152	clinicaltrials.gov. GAS-Hem Feasibility Study. NCT02674997 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
153	clinicaltrials.gov. FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery. NCT02577614 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

154	clinicaltrials.gov. Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes. NCT02392156 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
155	clinicaltrials.gov. Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A. NCT02362581 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
156	clinicaltrials.gov. Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment. NCT02396862 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
157	clinicaltrials.gov. Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects. NCT03370172 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
158	clinicaltrials.gov. BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial. NCT01311648 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
159	clinicaltrials.gov. BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults). NCT00586521 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
160	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. NCT01138501 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
161	clinicaltrials.gov. Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients. NCT00555555 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
162	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT01580293 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
163	clinicaltrials.gov. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Optivate® and Haemate PÂ® in Patients With Von Willebrand Disease.. NCT02250508 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250508</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
164	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A. NCT02035384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
165	clinicaltrials.gov. Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia. NCT02796222 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
166	clinicaltrials.gov. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A.. NCT02246894 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
167	clinicaltrials.gov. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients.. NCT02246868 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
168	clinicaltrials.gov. An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A. NCT02172950 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
169	clinicaltrials.gov. FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study. NCT02764489 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

170	clinicaltrials.gov. Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. NCT00404300 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
171	clinicaltrials.gov. Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A. NCT00717626 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
172	clinicaltrials.gov. Gene Modified autoHST for Type A or B Hemophilia. NCT03217032 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
173	clinicaltrials.gov. Recombinant Von Willebrand Factor in Subjects With Severe Von Willebrand Disease Undergoing Surgery. NCT02283268 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02283268</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
174	clinicaltrials.gov. Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors. NCT00000582 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
175	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
176	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
177	clinicaltrials.gov. Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers. NCT02506023 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

178	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects. NCT00840086 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
179	clinicaltrials.gov. Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX. NCT00710619 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
180	clinicaltrials.gov. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene <sup>®</sup> F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A. NCT01619046 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
181	clinicaltrials.gov. LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures. NCT02548143 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
182	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A. NCT02921945 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
183	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of rFVIII <sup>®</sup> Fc at Two Vial Strengths. NCT02083965 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
184	clinicaltrials.gov. Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function. NCT02225483 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
185	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A. NCT01125813 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

186	clinicaltrials.gov. Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay. NCT03313531 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
187	clinicaltrials.gov. Research Study to Look at Side Effects During Regular Injection With Factor VIII Medicine Named Turoctocog Alfa for a 8 Weeks Period. NCT03449342 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
188	clinicaltrials.gov. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors. NCT03417102 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
189	clinicaltrials.gov. Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia. NCT01704521 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
190	clinicaltrials.gov. Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients. NCT01817868 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
191	clinicaltrials.gov. Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan. NCT02908243 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
192	clinicaltrials.gov. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors. NCT02795767 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
193	clinicaltrials.gov. Long-Term Safety and Efficacy of SPK-8011 in Males With Hemophilia A. NCT03432520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

194	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A. NCT01775618 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
195	clinicaltrials.gov. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients. NCT02576795 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
196	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of FanhdiÂ®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease. NCT02472665 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
197	clinicaltrials.gov. Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors. NCT02554526 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
198	clinicaltrials.gov. Gene Therapy for Haemophilia A.. NCT03001830 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
199	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A. NCT00151385 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
200	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
201	clinicaltrials.gov. Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A. NCT02954575 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

202	clinicaltrials.gov. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate. NCT03344003 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
203	clinicaltrials.gov. Study of a pd VWF/FVIII Concentrate, Biostate®, in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT00941616 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00941616</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
204	clinicaltrials.gov. A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor. NCT01800435 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
205	clinicaltrials.gov. Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development. NCT01445197 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
206	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A. NCT00782470 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
207	clinicaltrials.gov. Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors. NCT01505946 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
208	clinicaltrials.gov. Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia. NCT00002386 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
209	clinicaltrials.gov. Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery. NCT01571934 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

210	clinicaltrials.gov. Study of a pd vWF/FVIII, Biostate <sup>®</sup> , in Subjects With Haemophilia A. NCT00879541 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
211	clinicaltrials.gov. Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B. NCT03287999 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
212	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A. NCT01493778 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
213	clinicaltrials.gov. International Immune Tolerance Study. NCT00212472 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
214	clinicaltrials.gov. Study of Ataluren (PTC124 <sup>®</sup> ) in Hemophilia A and B. NCT00947193 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
215	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene <sup>®</sup> , F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A. NCT02027779 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
216	clinicaltrials.gov. Study of Biostate <sup>®</sup> in Children With Hemophilia A. NCT01229007 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
217	clinicaltrials.gov. TNF <sup>±</sup> and MFG-E8: Novel Biomarkers to Predict Implantation Failure. NCT02386384 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386384">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02386384</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt

218	clinicaltrials.gov. Study of rFVIII Fc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies. NCT03103542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
219	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study). NCT03093480 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
220	clinicaltrials.gov. Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia. NCT02108132 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
221	clinicaltrials.gov. Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens. NCT00927667 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
222	clinicaltrials.gov. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A. NCT01692925 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
223	clinicaltrials.gov. A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers. NCT00612196 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
224	clinicaltrials.gov. Investigate Impact of Yasmin vs Mircrogynon on Hemostasis Parameters in Healthy Women. NCT00651846 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00651846</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
225	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A. NCT02137850 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

226	clinicaltrials.gov. Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin. NCT00618579 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
227	clinicaltrials.gov. Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns. NCT03248141 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
228	clinicaltrials.gov. Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children. NCT02116855 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
229	clinicaltrials.gov. Platelet Function in Patients With Hemophilia A. NCT02093065 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
230	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A. NCT03376516 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
231	clinicaltrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors. NCT02847637 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
232	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A. NCT03020160 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
233	clinicaltrials.gov. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors. NCT03154437 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

234	clinicaltrials.gov. 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece. NCT02319070 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
235	clinicaltrials.gov. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants. NCT03315455 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
236	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors. NCT03191799 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
237	clinicaltrials.gov. Rituximab to Treat Severe Hemophilia A. NCT00331006 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
238	clinicaltrials.gov. Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A. NCT02610127 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
239	clinicaltrials.gov. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients. NCT02540187 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
240	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery. NCT01561391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
241	clinicaltrials.gov. Rosuvastatin Use to Improve the Coagulation Profile in Patients With Venous Thrombosis. NCT01613794 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01613794</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

242	clinicaltrials.gov. Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced). NCT01051076 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
243	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B. NCT03055611 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
244	clinicaltrials.gov. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice. NCT03199794 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
245	clinicaltrials.gov. Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia. NCT01626105 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
246	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors. NCT02622321 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
247	clinicaltrials.gov. Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen. NCT01757405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
248	clinicaltrials.gov. A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI. NCT02207894 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
249	clinicaltrials.gov. UK - EHL Outcomes Registry. NCT02938156 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

250	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS). NCT00166387 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
251	clinicaltrials.gov. Performance Evaluation of Von Willebrand:Collagen-Binding Assays to Diagnose Von Willebrand Factor Deficiency in Patients With Increased Risk of Bleeding. NCT02792205 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02792205</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
252	clinicaltrials.gov. Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study. NCT01652027 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
253	clinicaltrials.gov. Turkish Acquired Haemophilia Registry. NCT01403740 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
254	clinicaltrials.gov. Caplacizumab Single and Multiple Dose Study in Healthy Japanese and White Subjects.. NCT03172208 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03172208</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
255	clinicaltrials.gov. Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia. NCT03185897 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
256	clinicaltrials.gov. Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa. NCT01856751 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
257	clinicaltrials.gov. INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF. NCT03204539 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
258	clinicaltrials.gov. Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study..	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT02851082 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
259	clinicaltrials.gov. Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case. NCT02300519 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
260	clinicaltrials.gov. Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation. NCT02284789 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
261	clinicaltrials.gov. Study of Biostate <sup>®</sup> in Children With Von Willebrand Disease. NCT01213446 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01213446</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
262	clinicaltrials.gov. Assessment of Quality of Life in Hemophilic Patients. NCT03159663 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
263	clinicaltrials.gov. Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A.. NCT01489111 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
264	clinicaltrials.gov. Extension Study of Biostate in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT01224808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01224808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
265	clinicaltrials.gov. Factor XIII in Major Burns Coagulation. NCT03188913 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03188913</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
266	clinicaltrials.gov. Coagulation Changes in Trauma Patients. NCT00795743 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00795743</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
267	clinicaltrials.gov. A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia	A6, Publikationstyp trifft nicht zu

	Care. NCT02049099 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
268	clinicaltrials.gov. TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia. NCT02781766 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
269	clinicaltrials.gov. Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study. NCT00213473 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
270	clinicaltrials.gov. Prevalence and Predictive Factors of Portal Vein Thrombosis in Patients With Cirrhosis. NCT02069457 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02069457</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
271	clinicaltrials.gov. Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSevenÂ® During "Real-life" Usage in Germany. NCT00697320 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
272	clinicaltrials.gov. Evaluation of the Minimum Concentration of Tranexamic Acid Required to Inhibit Fibrinolysis in a Population of Pregnant Women at Term.. NCT02579941 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02579941</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
273	clinicaltrials.gov. Risk Factors for Developing a Blood Clot in Patients Who Are Undergoing Cancer Treatment for Newly Diagnosed Gliomas. NCT00253669 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00253669</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
274	clinicaltrials.gov. Hemostatic Effect of Various Colloid Solutions. NCT00518544 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00518544</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
275	clinicaltrials.gov. An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B. NCT02554773 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

276	clinicaltrials.gov. Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies. NCT03157154 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
277	clinicaltrials.gov. A Single-center Clinical Trial of Bortezomib in Management of Immune Thrombocytopenia (ITP). NCT03013114 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03013114</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
278	clinicaltrials.gov. Birth Control Pill vs Birth Control Patch Study. NCT00554632 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00554632</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
279	clinicaltrials.gov. Influence of ABO Blood Group on the Risk of Complications in Alcoholic or Viral C Cirrhosis?. NCT03342170 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342170">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03342170</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
280	clinicaltrials.gov. Study of Voncento® in Subjects With Von Willebrand Disease. NCT02552576 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02552576</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
281	clinicaltrials.gov. Musculoskeletal Function in Hemophilia. NCT00324493 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
282	clinicaltrials.gov. Levels of Von Willebrand Factor Multimers and VWF-Cleaving Protease (ADAMTS-13) in Preterm and Neonate. NCT00701610 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00701610</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
283	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
284	clinicaltrials.gov. The Effect of the Mini-pill on Blood Factors in Women at Increased Risk for Forming Blood Clots.	A2, Intervention nicht erfüllt

	NCT00580424 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00580424</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
285	clinicaltrials.gov. The Effect of a Levonorgestrel-releasing Intrauterine Device (IUD) Versus a Copper Containing IUD on Risk of Blood Clots. NCT00584610 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584610">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00584610</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
286	clinicaltrials.gov. Stepper Aerobic Training on Fitness, Disability, Inflammation and Thrombosis in Stroke Patients. NCT02923765 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02923765</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
287	clinicaltrials.gov. Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity. NCT02911233 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
288	clinicaltrials.gov. Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors. NCT02453542 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
289	clinicaltrials.gov. Anticoagulation for Advanced Cirrhotic Patients After TIPS. NCT03005444 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005444">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03005444</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
290	clinicaltrials.gov. Efferocytosis and Genomic Polymorphism in Autoimmune Diseases. NCT00364728 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364728">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364728</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
291	clinicaltrials.gov. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A. NCT02634424 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
292	clinicaltrials.gov. Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry. NCT02253693 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
293	clinicaltrials.gov. Acute Phase Reactions and Thrombophilia in Pediatric Patients With Migraine. NCT01905748 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01905748</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
294	clinicaltrials.gov. Intravitreal Bevacizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy. NCT00423059 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00423059</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
295	clinicaltrials.gov. An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia. NCT02199717 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
296	clinicaltrials.gov. Dose Effects of Hormone Therapy (Two Doses of Estradiol Associated to Progesterone) on Inflammatory Markers. NCT00236301 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00236301</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
297	clinicaltrials.gov. Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B. NCT03407651 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
298	clinicaltrials.gov. Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B. NCT03276130 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
299	clinicaltrials.gov. Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers. NCT03272568 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
300	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors. NCT03196297	A2, Intervention nicht erfüllt

	[Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
301	clinicaltrials.gov. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors. NCT03196284 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
302	clinicaltrials.gov. Study Investigating Novoeight <sup>®</sup> /NovoEight <sup>®</sup> (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients. NCT03179748 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
303	clinicaltrials.gov. Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography. NCT03002480 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
304	clinicaltrials.gov. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A. NCT02994407 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
305	clinicaltrials.gov. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A. NCT02971930 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
306	clinicaltrials.gov. Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight <sup>®</sup> (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A. NCT02941354 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
307	clinicaltrials.gov. Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A. NCT02938585 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

308	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
309	clinicaltrials.gov. National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A. NCT02528968 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
310	clinicaltrials.gov. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects. NCT02490787 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
311	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
312	clinicaltrials.gov. A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B. NCT02418793 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
313	clinicaltrials.gov. Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. NCT02256917 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
314	clinicaltrials.gov. A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients. NCT02035605 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

315	clinicaltrials.gov. A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors. NCT01949792 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
316	clinicaltrials.gov. Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A. NCT01863758 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
317	clinicaltrials.gov. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A. NCT01811875 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
318	clinicaltrials.gov. A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B. NCT01708564 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
319	clinicaltrials.gov. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery. NCT01579968 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
320	clinicaltrials.gov. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice. NCT01579955 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
321	clinicaltrials.gov. Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State. NCT01562587 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

322	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
323	clinicaltrials.gov. Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B. NCT01510418 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
324	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
325	clinicaltrials.gov. A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A. NCT01365520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
326	clinicaltrials.gov. Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients. NCT01288391 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
327	clinicaltrials.gov. Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSevenÂ® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors. NCT01234545 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
328	clinicaltrials.gov. Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSevenÂ® in Patients With Haemophilia A or B. NCT01220141 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

329	clinicaltrials.gov. Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A. NCT01205724 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
330	clinicaltrials.gov. rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors. NCT01105546 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
331	clinicaltrials.gov. Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B. NCT01029808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
332	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
333	clinicaltrials.gov. Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors. NCT00951405 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
334	clinicaltrials.gov. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study. NCT00936845 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
335	clinicaltrials.gov. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study. NCT00936312 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
336	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt

337	clinicaltrials.gov. Observational Registry of NovoSeven <sup>®</sup> Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors. NCT00703911 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
338	clinicaltrials.gov. Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain. NCT00581438 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A6, Publikationstyp trifft nicht zu
339	clinicaltrials.gov. Influence of Fibrin Glue on Seroma Formation After Modified Radical Mastectomy. NCT00909649 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909649">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00909649</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
340	clinicaltrials.gov. Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study. NCT02460458 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
341	clinicaltrials.gov. A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture. NCT02402829 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A4, Endpunkte nicht erfüllt
342	clinicaltrials.gov. Almond Dose Response Study.. NCT00507520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00507520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
343	clinicaltrials.gov. Long Term Effects of Erythrocyte Lysis. NCT00842621 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00842621</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
344	clinicaltrials.gov. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures. NCT03361137 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
345	clinicaltrials.gov. Electrical Cardioversion of Recent Onset Atrial Fibrillation - Silent Thromboembolic Events, Reverse Atrial Remodeling. NCT02955004 [Internet]. Adresse:	A2, Intervention nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02955004</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
346	clinicaltrials.gov. Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A. NCT00995046 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
347	clinicaltrials.gov. The Fear F8ctor Study - Does Fear Induce a Blood Curdling State?. NCT02601053 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601053</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
348	clinicaltrials.gov. Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1. NCT02061072 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
349	clinicaltrials.gov. Comparative Prevalence of Psychiatric Manifestations in Purely Obstetrical Antiphospholipid Syndrome. NCT01649479 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01649479</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
350	clinicaltrials.gov. Bioequivalence of Liquid and Reconstituted Lyophilized Subcutaneous Formulations of Caplacizumab. NCT02189733 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02189733</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
351	clinicaltrials.gov. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors. NCT00221195 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
352	clinicaltrials.gov. Platelet Function And Aggregometry In Patients With Aortic Valve Stenosis. NCT00156520 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00156520</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
353	clinicaltrials.gov. 4-Hydroxytamoxifen or Tamoxifen Citrate in Treating Women With Newly Diagnosed Ductal Breast Carcinoma in Situ. NCT00952731 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952731</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
354	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00511355</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
355	clinicaltrials.gov. Angiographic Characteristics of CSC, PCV Patients and Thrombotic Bio-markers. NCT02815176 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02815176</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
356	clinicaltrials.gov. "E4/DRSP Endocrine Function, Metabolic Control and Hemostasis Study". NCT02957630 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02957630</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
357	clinicaltrials.gov. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
358	clinicaltrials.gov. Tourniquet Study: A Clinical Trial Into the Effect of Tourniquet Use on the Coagulation System. NCT02567903 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02567903</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
359	clinicaltrials.gov. A Multicenter Study to Evaluate the Effects of a 91-Day Extended Cycle Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. NCT01252186 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01252186</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
360	clinicaltrials.gov. A Multinational Study to Evaluate the Effects of a 28-Day Oral Contraceptive on Hemostatic Parameters in Healthy Women. NCT01388491 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01388491</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

361	clinicaltrials.gov. E4Relief (Response to Estetrol in Life Improvement for MENopausal-associated Hot Flushes). NCT02834312 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02834312</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
362	clinicaltrials.gov. Detecting the Impact of Statin Therapy On Lowering Risk of Venous Thrombo-Embolic Events (DISOLVE). NCT01524653 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01524653</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
363	clinicaltrials.gov. Testing an Active Form of Tamoxifen (4-hydroxytamoxifen) Delivered Through the Breast Skin to Control Ductal Carcinoma in Situ (DCIS) of the Breast. NCT02993159 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993159">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02993159</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
364	clinicaltrials.gov. In Vivo Evaluation of the Nipro Elisioâ„¢ Dialyzer. NCT01653808 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653808</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
365	clinicaltrials.gov. The Effect of Olive Leaf Extract on Blood Pressure in Overweight Prehypertensives. NCT01796561 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01796561</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
366	clinicaltrials.gov. A Study to Evaluate Ovarian Follicular Activity and Hormone Levels for DR-102 Compared to Two 28-Day Oral Contraceptives. NCT01291004 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01291004</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
367	clinicaltrials.gov. Low Intensity Training Combined With KAATSU on Muscle Vasodilatation and Arterial Stiffness in the Elderly Population. NCT03272737 [Internet]. Adresse: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272737">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272737</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
368	ICTRP WHO,. BAX 855 (PEGylated Recombinant Factor VIII): A Phase 1, Prospective, Open Label, Cross-Over, Dose-Escalation Study in Previously Treated Patients (PTPs) With	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	Severe (FVIII < 1%) Hemophilia A. NCT01599819 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
369	ICTRP WHO,. 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) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%) - BAX855 PUP study. EUCTR2015-002136-40-BG [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
370	ICTRP WHO,. A phase 3 prospective, uncontrolled, multi-center 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
371	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593">https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
372	ICTRP WHO,. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey. NCT03169972 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
373	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
374	ICTRP WHO,. Phase 3, Prospective, Multi-center, Open Label Study to Investigate Safety, Immunogenicity, and Hemo-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	static 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
375	ICTRP WHO,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
376	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
377	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
378	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
379	EU Clinical Trials Register,. 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) < 6 ye.... 2015-002136-40 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

380	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
381	EU Clinical Trials Register,. A phase 3, prospective, randomized, controlled, open-label, multicenter, 2-period crossover study with a single arm continuation evaluating the safety and efficacy of BAX 930 (rADAMTS13) in the pro... 2017-000858-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000858-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000858-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
382	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
383	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
384	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
385	EU Clinical Trials Register,. IMMUNINE â€™ 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....	A2, Intervention nicht erfüllt

	2009-016719-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
386	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase III efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to high-dose inhaled corticosteroid plus long-actin.... 2013-002345-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002345-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A2, Intervention nicht erfüllt
387	EU Clinical Trials Register,. BAX 930 (rADAMTS13) A PHASE 1 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, OPEN-LABEL, MULTICENTER, DOSE-ESCALATION STUDY EVALUATING THE SAFETY AND PHARMACOKINETICS IN HEREDITARY TTP (THROMBOTIC THROMBOCYTOPENIC PU.... 2012-003221-19 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003221-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003221-19</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
388	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) added to medium dose inhaled corticosteroid plus long acti.... 2013-002352-32 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002352-32</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
389	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomised, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of benralizumab in asthmatic adults and adolescents inadequatley contr.... 2013-002163-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002163-26</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
390	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3, Randomized, Double Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of Favipiravir in Adult Subjects with Uncomplicated Influenza. 2013-002149-13 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002149-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002149-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
391	EU Clinical Trials Register,. A prospective, multi-center, randomized, controlled, single-blinded study to evaluate the safety and efficacy of AdvaCoat Mx sinus gel for treatment of chronic rhinosinusitis without nasal polyps.. 2008-004226-16 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004226-16">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004226-16</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
392	EU Clinical Trials Register,. Dose-dense ABVD as first line therapy in early stage unfavorable Hodgkin's Lymphoma: a phase II, prospective, multi-center study. 2011-003191-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003191-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003191-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
393	EU Clinical Trials Register,. Prevention of Recurrence in Early-Stage, Node-Positive Breast Cancer with Low to Intermediate HER2 Expression with NeuVax, Treatment (PRESENT). 2011-005219-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005219-98</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
394	EU Clinical Trials Register,. A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND. 2016-001478-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
395	EU Clinical Trials Register,. ESTUDIO FASE IV, UNICENTRICO, ALEATORIZADO, SIMPLE CIEGO, CONTROLADO, COMPARATIVO DE DOS GRUPOS PARALELOS PARA EVALUAR LA EFICACIA DE TISSUC. 2007-003006-98 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003006-98</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

396	EU Clinical Trials Register,. The role of immunosuppressives in immunosenescence and immunotolerance in renal transplantation. 2011-003604-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003604-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003604-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
397	EU Clinical Trials Register,. A randomized, double-blind, parallel-arm, placebo- and comparator-controlled trial of the efficacy and safety of multiple doses of immediate. 2006-004998-95 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004998-95">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004998-95</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
398	EU Clinical Trials Register,. A multicenter, randomized, double-blind, parallel group, placebo-controlled, Phase 3 efficacy and safety study of benralizumab (MEDI-563) to. 2013-002523-42 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002523-42</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
399	EU Clinical Trials Register,. A phase II randomized, prospective, multicenter, placebo-controlled clinical trial to evaluate the chemopreventive effect of vitamin D in wo. 2011-002162-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002162-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002162-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
400	EU Clinical Trials Register,. Prostate Phytochemical & PUFA Intervention (PFPI) Norwegian title: Prostata Fytokjemikalie & PUFA Intervensjon (PFPI). 2006-006679-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006679-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
401	EU Clinical Trials Register,. Neoadjuvant chemotherapy in patients affected by prostatic cancer locally advanced (non metastatic. Phase II study. 2007-002909-49 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-002909-49</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
402	EU Clinical Trials Register,. R788 as treatment for residual disease after chemotherapy in patients with chronic lymphocytic leukemia. 2009-009034-32 [Internet]. Adresse:	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009034-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-009034-32</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
403	EU Clinical Trials Register,. PHASE II MULTICENTRE CLINICAL STUDY WITH EARLY TREATMENT INTENSIFICATION IN PTS WITH HIGH-RISK HODGKIN LYMPHOMA, IDENTIFIED AS FDG-PET SCAN. 2007-007168-94 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007168-94">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-007168-94</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
404	EU Clinical Trials Register,. Early salvage with high dose chemotherapy and stem cell transplantation in advanced stage Hodgkin's lymphoma patients with positive positro. 2008-002684-14 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002684-14</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
405	EU Clinical Trials Register,. RANDOMISED, DOUBLE-BLINDED, PLACEBO- CONTROLLED PHASE 2 STUDY OF CS-1008 IN COMBINATION WITH CARBOPLATIN/PACLITAXEL IN CHEMOTHERAPY NAÏVE. 2007-004574-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004574-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004574-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
406	EU Clinical Trials Register,. A 26 Week, Multicenter, Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind, Parallel Group, Phase 3 Trial with a 26 Week Safety Extension Period E. 2015-005042-66 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005042-66</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
407	EU Clinical Trials Register,. Randomised, double-blind, 56 week placebo-controlled, parallel group, multicentre, phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of 2 do. 2013-004590-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004590-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
408	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Multicenter Trial of Baviximab Plus Docetaxel versus Docetaxel Alone in Patients.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2013-003953-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003953-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
409	EU Clinical Trials Register,. Polycythemia Vera Symptom Study Evaluating Ruxolitinib Versus Hydroxyurea in a Randomized, Multicenter, Double-Blind, Double-Dummy, Phase 3. 2012-002318-37 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002318-37">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002318-37</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
410	EU Clinical Trials Register,. An Open-Label, Randomized, Phase II/III Trial of Taxane Therapy With or Without Bavituximab for the Treatment of HER2-Negative Metastatic Br. 2015-003780-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003780-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003780-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
411	EU Clinical Trials Register,. Prospective randomized Phase II trial with gemcitabine plus sunitinib versus gemcitabine alone in first-line therapy of metastatic or locall. 2007-005022-71 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005022-71</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
412	EU Clinical Trials Register,. An open-label, exploratory study of the pharmacokinetic and pharmacodynamic activity of rituximab in combination with methotrexate (MTX) in. 2005-003632-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003632-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-003632-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
413	EU Clinical Trials Register,. Clinical and Laboratory Evaluation of Acute Rejection, Myocyte Growth, Repair, and Oxidative Stress Following de novo Cardiac Transplant: A. 2015-001041-83 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001041-83">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001041-83</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
414	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-27018966 in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bow.... 2012-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	001601-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001601-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001601-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
415	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Tolerability of JNJ-27018966 in the Treatment of Patients With Diarrhea-Predominant Irritable Bow.... 2012-001600-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001600-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001600-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
416	EU Clinical Trials Register,. A randomized, double-blind, placebo-controlled, 2-arm parallel-group, multicenter 24-week study followed by an extension assessing the efficacy and safety of AVE0010 on top of a sulfonyleurea in pat.... 2007-005881-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005881-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
417	EU Clinical Trials Register,. Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study to Assess the Efficacy and Safety of 48 Weeks of Once Daily Treatment of Orally Inhaled BI 1744 CL (5Âµg [2actuations of 2.5 Âµg] an.... 2008-003647-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003647-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
418	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2b, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate the Safety and Efficacy of RM-131 Administered to Patients with Vomiting Symptoms and Moderate to Severe Diabetic Gastropa.... 2014-005623-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005623-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005623-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
419	EU Clinical Trials Register,. A Safety and Efficacy Study in Subjects with Leber Congenital Amaurosis (LCA) Using Adeno-Associated Viral Vector to Deliver the Gene for Human RPE65 to the Retinal Pigment Epithelium (RPE) [AAV2-h.... 2016-002109-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002109-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002109-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

420	EU Clinical Trials Register,. A RANDOMIZED, OPEN-LABEL, PHASE 2 STUDY OF THE IDO INHIBITOR INCB024360 VERSUS TAMOXIFEN FOR SUBJECTS WITH BIOCHEMICAL-RECURRENT-ONLY EPITHELIAL OVARIAN CANCER, PRIMARY PERITONEAL CARCINOMA, OR FAL.... 2012-001472-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001472-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001472-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
421	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2, Multicenter, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study to Evaluate a Potassium Normalization Treatment Regimen Including Sodium Zirconium Cyclosilicate (ENERGIZE). 2017-003955-50 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003955-50</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
422	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
423	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Randomized, Double-blind Study to Evaluate Pembrolizumab plus Chemotherapy vs Placebo plus Chemotherapy as Neoadjuvant Therapy and Pembrolizumab vs Placebo as Adjuvant Therapy for Trip.... 2016-004740-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004740-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
424	EU Clinical Trials Register,. A Multicenter, Randomized, Double-blind, Parallel Group, Placebo-controlled, Phase 3b Study to Evaluate the Onset of Effect and Time Course of Change in Lung Function with Benralizumab in Severe, U.... 2016-002094-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002094-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
425	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Open Label, Randomised, Controlled, Multi-centre Study to assess the efficacy and safety of Olaparib Monotherapy versus Physicianâ€™s	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	Choice Single Agent Chemotherapy in the Treatment of... 2014-003438-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003438-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
426	EU Clinical Trials Register,. 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 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
427	EU Clinical Trials Register,. A Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Effect of Fostamatinib 100 mg Twice Daily on 24-hour Ambulatory Blood Pressure in Patients with Rheumatoid .... 2011-006070-73 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006070-73">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006070-73</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
428	EU Clinical Trials Register,. A randomized, open-label, active-controlled, 3-arm parallel-group, 26-week study comparing the efficacy and safety of lixisenatide to that of insulin glulisine once daily and insulin glulisine three.... 2012-004096-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004096-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
429	EU Clinical Trials Register,. A Phase I/II, Randomized, Observer-Blind, Multicenter Study to Evaluate Immunogenicity and Safety of Four Influenza Vaccines in Healthy Pediatric Subjects 6 to < 48 Months of Age.. 2013-002081-39 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002081-39">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002081-39</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
430	EU Clinical Trials Register,. An Open-Label, Multicenter, Phase 1/2 Study of Tazemetostat (EZH2 Histone Methyl Transferase [HMT] Inhibitor) as a Single Agent in Subjects With Advanced Solid Tumors or With B Cell Lymphomas.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2012-004083-21 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004083-21</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
431	EU Clinical Trials Register,. A Phase 2, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with Relapsed or Refractory BAP1 deficient Malignant Mesothelioma. 2016-001139-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001139-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001139-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
432	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study of PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase (PEGPH20) in Combination With nab-Paclitaxel Plus Gemcitabine Compared With P.... 2015-004068-13 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-004068-13</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
433	EU Clinical Trials Register,. A Long-term Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Fostamatinib Disodium (FosD) in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. 2010-020892-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020892-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020892-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
434	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with Inadequate Respon.... 2010-020745-27 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020745-27">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020745-27</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
435	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3 Open-Label, Randomized, Multicenter Study of NKTR-102 versus Treatment of Physician's Choice (TPC) in Patients with Metastatic Breast Cancer Who Have Stable Brain Metastases and Have Been.... 2016-002453-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002453-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

436	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Phase 2 Study of INCB039110 or Placebo in Combination With Docetaxel in Subjects With Previously Treated Stage IIIb, IV, or Recurrent Nonâ€‘Small Cell Lung Cancer. 2013-004812-24 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004812-24</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
437	EU Clinical Trials Register,. (OSKIRA-4): A Phase IIB, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of the Efficacy and Safety of Fostamatinib Disodium Monotherapy Compared with Adalimumab M... 2010-023692-26 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023692-26</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
438	EU Clinical Trials Register,. A Phase II, Multicenter Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Adult Subjects with INI1-Negative Tumors or Relapsed/Refractory Synovial Sarcoma. 2015-002469-41 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002469-41">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002469-41</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
439	EU Clinical Trials Register,. A Phase 1 Study of the EZH2 Inhibitor Tazemetostat in Pediatric Subjects with Relapsed or Refractory INI1-Negative Tumors or Synovial Sarcoma. 2015-002468-18 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002468-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002468-18</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
440	EU Clinical Trials Register,. A Phase 1/2, open-label, multicenter, dose escalation and dose expansion study of NKTR-214 and Nivolumab in patients with select locally advanced or metastatic solid tumor malignancies. 2016-003543-11 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003543-11</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
441	EU Clinical Trials Register,. PHASE 3 RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND STUDY OF THE EFFICACY AND SAFETY OF 2 DOSES OF CP-690,550 COMPARED TO METHOTREXATE IN METHOTREXATE-NAÄVE PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS. 2009-	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	016987-34 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016987-34</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
442	EU Clinical Trials Register,. A Randomized, Double-Blind Phase 2 Study of Ruxolitinib or Placebo in Combination With Pemetrexed/Cisplatin and Pemetrexed Maintenance for Initial Treatment of Subjects With Nonsquamous Nonâ€™Small C.... 2014-001436-10 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001436-10</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
443	EU Clinical Trials Register,. A Multi-Center, Open-Label Extension Study to Examine the Safety and Tolerability of ACP-103 in the Treatment of Psychosis in Parkinsonâ€™s Disease. 2007-003035-22 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003035-22">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003035-22</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
444	EU Clinical Trials Register,. A Phase 3 Efficacy and Safety Study of ALKS 5461 for the Adjunctive Treatment of Major Depressive Disorder (the FORWARD-3 Study). 2014-000399-25 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000399-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000399-25</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
445	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Re.... 2010-020744-35 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020744-35">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020744-35</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
446	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Open-Label Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172/MK-8742 versus Sofosbuvir/Pegylated Interferon/Ribavirin (PR) in Treatment-NaÃ–ve and PR.... 2014-003836-38 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003836-38</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

447	EU Clinical Trials Register,. A Phase III, Multi-Centre, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Group Study of Two Dosing Regimens of Fostamatinib Disodium in Rheumatoid Arthritis Patients with an Inadequate Res.... 2010-020743-12 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020743-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020743-12</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
448	EU Clinical Trials Register,. A multicentre, randomized, double-blind, placebo controlled study of the effects of KW-3902 Injectable Emulsion on heart failure signs and symptoms, diuresis, renal function, and clinical outcomes .... 2006-006843-29 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006843-29">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-006843-29</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
449	EU Clinical Trials Register,. A 14 WEEK, RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, PLACEBO-CONTROLLED TRIAL OF PREGABALIN TWICE DAILY IN PATIENTS WITH FIBROMYALGIA. 2006-000425-57 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000425-57">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000425-57</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
450	EU Clinical Trials Register,. INCB 18424-362 A Randomized, Double-Blind, Phase 3 Study of the JAK1/2 Inhibitor, Ruxolitinib or Placebo in Combination With Capecitabine in Subjects With Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of .... 2014-000293-20 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000293-20">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000293-20</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
451	EU Clinical Trials Register,. A Phase II, randomized, parallel group safety, efficacy, and pharmacokinetics study of BI 10773 (1mg, 5mg, 10mg, 25mg, and 50mg) administered orally once daily over 12 weeks compared double blind t.... 2008-000641-54 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000641-54</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
452	EU Clinical Trials Register,. ALTT0 (Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimisation) study. A randomised, multi-centre, open-label, phase III study of adjuvant lapatinib, trastuzumab, their sequence and their comb....	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt

	2006-000562-36 [Internet]. Adresse: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000562-36">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000562-36</a> . Aufgerufen am: 06.03.2018.	
453	PharmNet.Bund. 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) < 6 years with severe hemophilia A (FVIII < 1%). 2015-002136-40 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A1, Patientenpopulation nicht erfüllt
454	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
455	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
456	PharmNet.Bund. 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 [Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt
457	PharmNet.Bund. 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	A3, Vergleichstherapie nicht erfüllt

	[Internet]. Adresse: <a href="http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm">http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm</a> (Direktlink nicht möglich). Aufgerufen am: 07.03.2018.	
--	---	--

**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 4-71 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 4-71 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-71 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 261201 Pivotal

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Vergleich der jährlichen Blutungsraten der Blutungsereignisse zwischen der prophylaktischen und bedarfsmäßigen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schätzung der Erfolgsrate der Behandlung von Blutungsepisoden mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> <li>Schätzung der benötigten Anzahl an Injektionen mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) zur Behandlung einer Blutungsepisode sowie des Zeitintervalls zwischen Blutungsepisoden</li> <li>Vergleich des gesamten, gewichtsadjustierten Verbrauchs von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> </ul> <p><u>Sicherheit</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der Immunogenität von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> <li>Bestimmung der Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) anhand der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und der Veränderung von Vitalzeichen und klinischen Laborparametern nach Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> </ul> <p><u>Pharmakokinetik</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bestimmung der PK-Parameter von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) nach der ersten und nachfolgenden Gabe nach mindestens 50 Expositionstagen (EDs)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>sowie im Vergleich zu PK-Parametern von Advate®</p> <p><u>Patientenberichtete Endpunkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) im Zeitverlauf bei Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mittels Haemo-SYM- und Short Form-36-Fragebögen</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung des Health Utility Index mittels des EuroQol-5 dimensions (EQ-5D)-Fragebogens, der Patientenzufriedenheit, der Patientenaktivität und des Verbrauchs von Ressourcen des Gesundheitssystems unter der Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> </ul>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Zweiarmige, multizentrische, open-label Phase II/III-Studie an etwa 119 erwachsenen Patienten mit schwerer Hämophilie A.</p> <p>Etwa 104 Patienten sollten eine prophylaktische Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) erhalten im Vergleich zur bedarfsmäßigen Behandlung an 15 Patienten.</p>
<b>3b</b>	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Es wurden nur Änderungen aufgelistet, die relevante Änderungen der Fragestellung zur Folge hatten.</p> <p><b>Protokolländerung 1 vom 08.06.2013</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Angleichen der Termine innerhalb der geplanten Studienperiode an den aktuellen Plan und Änderung der Anzahl jugendlicher Patienten im Prophylaxe-Arm (A) mit PK-Messungen auf 6, um den Empfehlungen der regulatorischen Behörden zu entsprechen.</li> <li>• Hinzufügen zusätzlicher Informationen zur genaueren Beschreibung des Rurioctocog alfa pegol-Moleküls, den Studienzielen, der Art der Datenauswertung von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) und Octocog alfa Advate® und der Dosierungsrationale.</li> <li>• Hinzufügen zusätzlicher Informationen bezüglich des Einschlusses von Jugendlichen in die PK-Gruppe und der Anzahl Jugendlicher zur Darlegung der Rationale auf Basis der ICH-Guidance zu diesem Thema</li> <li>• Hinzufügen von PK-Daten von Rurioc-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tocog alfa pegol (Adynovi®) und Octocog alfa (Advate®) aus der Phase I-Studie (261101) zu Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) als Hintergrundinformationen und Begründung für die PK-Messungen</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Der Zeitpunkt für die Einwilligungserklärung sowie die 72- bis 96-stündige Auswaschphase vor der Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wurde klargestellt, die Dosierung in Studienarm A und B wurde beschrieben, die Anzahl aufzunehmender Jugendlicher wurde definiert und die Messung der Faktor VIII Berg- und Talspiegel in Woche 2 und Monat 3 wurden beschrieben, um den Empfehlungen der regulatorischen Behörden gerecht zu werden und zusätzliche Angaben zum Studiendesign zu liefern.</li> <li>• Klarstellung der Umstände für die Verwendung neuer SIC für die Studienteilnehmer, die neu gescreent wurden.</li> <li>• Klarstellung, dass Patienten, deren PK-Messungen aufgrund von Blutungsepisoden gestoppt wurden, dennoch nach Auflösung der Blutung an nachfolgenden PK-Messungen teilnehmen konnten.</li> <li>• Definitionen für den Schweregrad von UE wurden auch für UE aufgrund studienbezogener Prozeduren verwendet.</li> <li>• Die Zeitpunkte für die Faktor VIII-Messungen in Woche 2 und Monat 3 in Studienarm wurden hinzugefügt.</li> <li>• Das vorhergehende Studien-Flowchart wurde durch ein neues ersetzt.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung 2 vom 12.07.2013</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich zu den Änderungen in Protokolländerung 1 wurde das gesamte Studienprotokoll angepasst, um den Ausschluss von Jugendlichen (im Alter von 12 bis &lt;18 Jahren) in Russland anzuzeigen und den regulatorischen Bedingungen für die Studiendurchführung in Russland zu entsprechen.</li> </ul> <p><b>Protokolländerung 3 vom 24.01.2014</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Das Studienprotokoll wurde inhaltlich und formal an die neue Protokollvorlage (vom 13.09.2013) konvertiert. Zeitgleich wurden redundante Textpassagen entfernt und die Beschreibung detaillierter Studienprozeduren korrekt in den Fließtext des Anhangs eingebaut, in</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>dem die Studien en Detail beschrieben werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die 4-wöchige Nachbeobachtungsphase für Patienten, die nicht in die Nachfolgestudie eingingen, wurde entfernt und gegen einen Sicherheits-Nachbeobachtungs-Telefonanruf innerhalb von 3-5 Tagen nach der letzten Studiervisite ersetzt, um das Auftreten von UE bei Patienten zu erheben, die Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) zur Bestimmung der incremental recovery over time (IR) erhielten.</li> <li>• Die Bestimmung der IR sollte ursprünglich nur in Woche 2 und Monat 3 bei Patienten erfolgen, die eine prophylaktische Behandlung erhielten. Optionale IR-Bestimmungen wurden für alle Patienten und alle Studiervisiten nach dem Screening ergänzt, auch für Patienten unter bedarfsmäßiger Therapie.</li> <li>• Um einer regulatorischen Forderung zu entsprechen, wurden die Auswaschphasen an die Behandlungsregimes der Patienten angepasst. Generell war eine Auswaschphase über 84 bis 96 Stunden im Rahmen des regulären Behandlungsplanes nach der vorhergehenden Infusion mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) notwendig. Bei Behandlungen, die abends oder am Wochenende stattfinden sollten, war eine Unterbrechung der Behandlung erlaubt, um die Visite wahrnehmen zu können. Die Auswaschphase nach der letzten Infusion mit einem anderen Faktor VIII-Konzentrat blieb bei 72 Stunden.</li> <li>• Aktualisierung der statistischen Abschnitte, um den SAP konsistent zu halten. Die Berechnungen der Stichprobengrößen wurden korrigiert. Der Beginn und das Ende der Beobachtungsphase für die Wirksamkeitsanalyse wurden unmissverständlich definiert. Die statistischen Hypothesen, die für den primären und die sekundären Endpunkte getestet werden sollten, wurden richtig beschrieben. Für die weiteren sekundären Endpunkte wurde der Begriff Schätzung betont. Eine hierarchische Testprozedur wurde für PRO eingeführt, um die Multiplizität anzusprechen. Der Begriff „Behandlungsversager“ für die Prophylaxe (d.h. Patienten, die eine Dosisänderung benötigten) wurde entfernt. Daten nach</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>der Dosisänderung sollten für die Hauptanalyse der Wirksamkeit zensiert werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Kriterien für den Studienabbruch wurden ergänzt: 1) Patienten unter einer Therapie mit einem anderen Faktor VIII-Konzentrat innerhalb der Behandlungsphase mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) außer Advate® mussten die Studie abbrechen. 2) Der Text „participates in the Surgery Study and then refuses to resume participation in this study“ wurde entfernt. 3) Anstatt lediglich eine Notoperation musste eine schwere Notoperation vorgenommen werden, bevor ein Patient ausgeschlossen wurde. 4) Das Abbruchkriterium der lebensbedrohlichen Blutungsepisode wurde geändert in lebensbedrohliche Blutungsepisode, für die ein anderes Faktor VIII-Konzentrat notwendig war als Advate®.</li> <li>• Die Einschlusskriterien für die Aufnahme in die chirurgische Studie wurden klargestellt: Patienten, die eine schwere oder leichte Wahlchirurgie, einen zahnchirurgischen Eingriff oder leichte Noteingriffe benötigten konnten für den Einschluss in die chirurgische Studie geeignet sein (anstatt Patienten, die einen chirurgische oder zahnchirurgischen Eingriff benötigten). Falls sich ein Patient einem leichten Eingriff unterziehen sollte, der nur einer einzelnen prophylaktischen Infusion bedurfte, und das Studienzentrum nicht an der chirurgischen Studie teilnahm, konnte eine Ausnahmeregelung getroffen werden und der Patient weiterhin an Studie 261201 teilnehmen. Falls der Patient in der PK-Gruppe war, musste er keine prächirurgische PK-Messung erhalten. Die Verantwortlichkeiten, die Behandlungen und die Prozeduren innerhalb der Cross-Over-Phasen zwischen den Studien wurden klargestellt.</li> <li>• Klarstellung, dass eine Infusion gegen eine Blutungsepisode zur Gesamtzahl der Expositionstage (ED) beisteuerte. Wenn ein Patient an der chirurgischen Studie teilnahm und zurück zur Hauptstudie wechselte, so wurden die innerhalb der chirurgischen Studie angesammelten ED zur Gesamtzahl der ED hinzuaddiert, so dass die Gesamtzahl der</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ED mit der allgemein akzeptierten Definition eines ED übereinstimmte. Ein ED ist jeglicher Kalendertag, an dem ein Patient der Prüfsubstanz ausgesetzt war.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung, dass die Prüfsubstanz nur aus einer Charge und mit einer nominalen Potenz von 500 I.E. pro Infusion für die PK-Phase und für die Bestimmung von IR verwendet werden konnte. Es musste dabei auf- oder abgerundet werden, um die nächstmögliche ganze Ampulle zu erhalten. Falls Ampullen mit 500 I.E. nicht verfügbar waren, sollten Ampullen mit 1.000 I.E. verwendet werden ohne zu runden.</li> </ul>
4	Probanden / Patienten	<p><b>Voraussetzung für die Studienpopulation:</b> Patienten mit schwerer Hämophilie A, im Alter von 12 bis 65 Jahre, Vorbehandlung mit FVIII Konzentraten über die Dauer von <math>\geq 150</math> EDs.</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schriftliche Einverständniserklärung, bei Patienten &lt; 18 Jahre musste eine Einverständniserklärung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vorliegen</li> <li>• 12 bis 65 Jahre alt zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• männlich mit schwerer Hämophilie A (FVIII Level &lt;1%), bestätigt beim Screening durch das Zentrallabor nach einer angemessenen Auswaschphase oder einem bestätigtem FVIII Level &lt; 1 %</li> <li>• Vorbehandlung mit FVIII Konzentraten mit <math>\geq 150</math> dokumentierten EDs</li> <li>• Aktuell prophylaktische oder on-demand Therapie mit FVIII Konzentrat</li> <li>• Karnofsky Performance Score von <math>\geq 60</math> beim Screening</li> <li>• HIV-negativ; oder HIV-positiv mit stabiler Erkrankung und einem CD4 + Titer <math>\geq 200</math> Zellen/mm<sup>3</sup> beim Screening, bestätigt durch das Zentrallabor</li> <li>• HCV-negativ, nachgewiesen durch Antikörper- oder PCR-Test (im Falle eines positiven Befundes ist der Antikörpertiter via PCR zu bestätigen), bestätigt beim Screening durch das Zentrallabor;</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>oder HCV-positiv mit chronischer stabiler Hepatitis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient ist gewillt und fähig die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beim Screening nachweisbar inhibitorische FVIII Antikörper (<math>\geq 0,6</math> Bethesda Units (BU) entsprechend der Nijmegen Modifikation des Bethesda Assay) bestimmt durch das Zentrallabor oder zu irgendeinem anderen Zeitpunkt vor dem Screening (<math>\geq 0,4</math> BU entsprechend der Nijmegen Modifikation des Bethesda Assay oder <math>\geq 0,6</math> BU nach Bethesda Assay)</li> <li>• Diagnose eines anderen hereditären oder erworbenen hämostatischen Defekts außer Hämophilie A</li> <li>• Bekannte Überempfindlichkeit gegenüber Maus- oder Hamsterproteinen, Tween 80 oder PEG</li> <li>• schwere chronische Dysfunktion der Leber (bspw. <math>\geq 5X</math> über dem Normallevel der Alanin-aminotransferase, nachgewiesen beim Screening durch das Zentrallabor oder eine dokumentierte <math>INR &gt; 1,5</math>)</li> <li>• schwere Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin <math>&gt; 2,0</math> mg/dL), bestätigt durch das Zentrallabor beim Screening</li> <li>• Aktuelle oder erst vor Kurzem (<math>&lt; 30</math> Tage) beendete Therapie mit PEGylierten Medikamenten vor der Studienteilnahme oder geplante Einnahme solcher Medikamente im Rahmen einer Studienteilnahme</li> <li>• Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie oder Medizinprodukt Studie oder Gebrauch einer anderen Prüfsubstanz oder Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor dem Studieneintritt</li> <li>• Klinisch signifikante medizinische, psychische oder kognitive Erkrankung oder Medikamenten-/Alkoholgebrauch zur Entspannung der nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit oder die Therapietreue des Patienten beeinflussen könnte</li> <li>• Familienmitglied oder Angestellter des Prüfarztes</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch in 18 Ländern mit insgesamt 86 Studienzentren, von denen 72 Zentren Patienten einschlossen.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) wurde als intravenöse Injektionen verabreicht. Die Dosis wurde individuell anhand des Gewichts des Patienten bestimmt.</p> <p>Während der Screeningphase (bis zur ersten Dosis von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)) und der Phase der Nachbeobachtung zur Sicherheit (nach Abschluss der Behandlung), wurde Octocog alfa (Advate®) analog zur Vorbehandlung (Prophylaxe oder Behandlung nach Bedarf) gegeben. Während dieser Phasen wird Advate® zur Behandlung von Blutungsepisoden angewendet.</p> <p>Die Entscheidung zur Aufnahme in einen Prophylaxe-Arm oder den Bedarfsbehandlungsarm basierte auf der Art der Vorbehandlung mit FVIII Konzentrat.</p> <p><b>Arm A (prophylaktische Behandlung)</b> Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 45 ± 5 IU/kg KG i.v. Bolus i.e., periphere Vene mithilfe eines Schmetterlingskatheters innerhalb von ≤ 5 Min, max. Infusionsrate 10 mL/min, 2-mal wöchentlich (alle 3 – 4 Tage), für die Dauer von ≥ 50 EDs oder 6 Monaten ± 2 Wochen.</p> <p><i>PK Subgruppe</i> Initiale PK-Messung mit Octocog alfa (Advate®) gefolgt von PK-Messung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®). Eine wiederholte PK-Messung findet nach Behandlungsende (Prophylaxe) mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) statt. Die minimale Dauer der Auswaschphase vor der wiederholten PK-Messung beträgt 84 bis 96 Stunden. Die für die PK-Messung verabreichte Dosierung beträgt für beide Präparate (Advate® und Adynovi®) 45 ± 5 IU/kg. Patienten mit einer Blutungsepisode, bei der eine Behandlung mit FVIII notwendig war, wurden für die Periode der PK-Messung ausgeschlossen. Bei Beginn einer Blutungsepisode &lt; 6 Stunden nach Beginn der PK-Periode, wurde eine wiederholte PK-Messung 72 Stunden nach der Auswaschphase während der PK-Periode 1 oder 84 bis 96 Stunden</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Auswaschphase nach PK-Periode 2 oder PK-Periode 3 vorgenommen. Bei Beginn einer Blutungsepisode <math>\geq 6</math> Stunden nach Beginn der PK-Messung wurden keine weiteren PK-Proben in der spezifischen PK Episode entnommen. Diese Patienten wurden während der Blutungsepisode in der PK-Periode 1 mit Octocog alfa (Advate®), bzw. Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) in PK-Periode 2 oder PK-Periode 3 behandelt. Patienten, deren PK-Messungen aufgrund von Blutungsepisoden gestoppt wurden, konnten dennoch nach Auflösung der Blutung an nachfolgenden PK-Messungen teilnehmen.</p> <p><b>Arm B (bedarfsmäßige Behandlung)</b> Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) 10 bis <math>60 \pm 5</math> IU/kg KG i.v. Bolus i.e., periphere Vene mithilfe eines Schmetterlingskatheters innerhalb von <math>\leq 5</math> Min, max. Infusionsrate 10 mL/min, 2-mal wöchentlich (alle 3 – 4 Tage), für die Dauer von <math>\geq 50</math> EDs oder 6 Monaten <math>\pm 2</math> Wochen.</p> <p>Nach Abschluss der Behandlungsphase bzw. einer maximalen Dauer von 60 EDs, wurden die Patienten <math>28 \pm 14</math> Tage für die Erhebung der Sicherheit nachbeobachtet. Patienten konnten im Anschluss an das Studienende an weiteren Studien teilnehmen und eine Behandlung mit Adynovi® fortsetzen.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p><b>Primärer Endpunkt:</b> Annualisierte Blutungsrate (annualized rates of bleeding episodes, ABR)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich der jährlichen Blutungsraten der Blutungsereignisse zwischen der prophylaktischen und bedarfsmäßigen Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rate des Behandlungserfolges von Blutungsepisoden, definiert als eine Bewertung mit exzellent oder gut in der Prüfarztbewertung der hämostatischen Wirksamkeit</li> <li>• Anzahl an Injektionen mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) zur Behandlung einer Blutungsepisode sowie des Zeitintervalls zwischen Blutungsepisoden</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vergleich des gesamten, gewichtsadjustierten Verbrauchs von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> </ul> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der Immunogenität von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> <li>• Bestimmung der Sicherheit von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) anhand der Inzidenz von unerwünschten Ereignissen (UE) und der Veränderung von Vitalzeichen und klinischen Laborparametern nach Gabe von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</li> </ul> <p>Pharmakokinetik</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der PK-Parameter von Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) nach der ersten und nachfolgenden Gabe nach mindestens 50 Expositionstagen sowie im Vergleich zu PK-Parametern von Advate®</li> </ul> <p>Patientenberichtete Endpunkte (<b>PRO</b>)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bestimmung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL) im Zeitverlauf bei Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®) mittels Haemo-SYM- und Short Form-36-Fragebögen</li> </ul> <p><b>Explorative Endpunkte</b></p> <p>Bestimmung des Health Utility Index mittels des EuroQol-5 dimensions (EQ-5D)-Fragebogens, der Patientenzufriedenheit, der Patientenaktivität und des Verbrauchs von Ressourcen des Gesundheitssystems unter der Behandlung mit Rurioctocog alfa pegol (Adynovi®)</p> <p>Die ABR wird kontinuierlich während der Behandlungsphase verfolgt. Die Erhebung Blutungsrate findet mittels dokumentierter Vorfälle des Patienten, oder Einträgen des Arztes/Krankenschwester/Klinik statt. Eine Blutung ist definiert als eine subjektiv oder objektiv feststellbare Blutung, die unter Umständen eine mit FVIII Medikation Behandlung benötigt. Blutungen, die am selben anatomischen Ort stattfinden mit gleicher Ätiologie (bspw. Spontan vs. Verletzung) innerhalb von 24 Stunden werden als <i>single bleed</i> erfasst. Blutungen, die an mehreren anatomischen Orten stattfinden und in Verbindung eines Unfalls stattfinden werden als <i>single bleeding episode</i> erfasst.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die Bewertung der Rate des Behandlungserfolges wird durch den Patienten oder Pflegekraft durchgeführt. Falls die Blutungsepisode in einem klinischen Setting stattfindet, wird die Bewertung durch einen Prüfarzt durchgeführt.</p> <p>Die Erfassung der UE in der Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen. UEs werden zu Woche 2 und 4, nach 10-15 EDs, zu Woche 3, zum Ende der Behandlung (etwa 6 Monate (50 EDs) nach der ersten Dosis in Studienarm A bzw. etwa 6 Monate nach der ersten Dosis in Studienarm B) und 28 Tage nach Studienabbruch erhoben.</p> <p>Die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte wurden mit den validierten Patientenfragebögen Haemo-SYM- und Short Form-36 an zwei Zeitpunkten zu Studienbeginn und nach Abschluss der Behandlung erhoben.</p>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Siehe Item 3b, sonst nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Etwa 146 Patienten waren zum Einschluss in die Studie geplant. Bei einer geschätzten Screeningfehlerrate von 10 % ergab sich eine Fallzahl von etwa 132 Patienten, die für den Einschluss in die Studienarme A (N = 115) bzw. B (N = 17) vorgesehen waren. Unter der Annahme einer Abbruchrate von 10 % waren etwa 119 Patienten (Studienarm A: N = 104 bzw. Studienarm B: N = 15) für die Wirksamkeitsendpunkte auswertbar.</p> <p><u>Wirksamkeit</u></p> <p><i>Primärer Endpunkt</i></p> <p>Bei einer Anzahl von N = 104 auswertbaren Patienten in Studienarm A und N = 15 Patienten in Studienarm B liegt die voraussichtliche mittlere annualisierte Blutungsrate (ABR) bei 3 mit einer Standardabweichung (SD) von 5 in Studienarm A bzw. eine ABR von 18 und SD = 15 in Studienarm B.</p> <p>Die prophylaktische Behandlung wird als erfolgreich erachtet, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls 0,5 % (entsprechend einer 50 %-igen Reduktion des</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>mittleren ABR im Vergleich zu einer bedarfsmäßigen Behandlung) nicht übersteigt. Unter dieser Annahme liegt die Erfolgsrate der prophylaktischen Behandlung bei etwa 86 %. Der Wahrscheinlichkeitswert wurde mittels einer Simulationsstudie geschätzt.</p> <p><i>Sekundärer Endpunkt</i></p> <p>Die Rate des Behandlungserfolges ist definiert als Anteils der Blutungen, bei denen der Behandlungserfolg mittels Efficacy Rating Scale als „excellent“ oder „good“ bewertet wurde. Das 95 %-Konfidenzintervall der mittleren Erfolgsrate wurde mittels eines verallgemeinerten Schätzungsgleichungs Modells (generalized estimating equation, GEE) geschätzt, gepoolt für beide Behandlungsoptionen bzw. die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls wurde verglichen mit dem Schwellenwert von 70 % (betrachtet als niedrigste klinisch akzeptable Erfolgsrate). Unter der Annahme, dass die Erfolgsrate bei 90 % liegt (Studienarm A mittlere ABR entspricht 3 bzw. Studienarm B mittlere ABR entspricht 18), liegt die Power des Vergleichs bei über 99 %.</p> <p><i>Sicherheit</i></p> <p>Bei einer voraussichtlichen Anzahl von 104 auswertbaren Patienten mit <math>\geq 50</math> EDs in Studienarm A und mit 2 Patienten, die Faktor VIII Inhibitoren entwickeln, würde die obere Grenze des exakten 2-seitigen 95 %-Konfidenzintervalls (nach Clopper-Pearson) 6,8 % ausschließen.</p>
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalysen:</b></p> <p>Es waren keine formalen Zwischenanalysen geplant.</p> <p><b>Vorzeitiger Studienabbruch:</b></p> <p>Es gab prädefinierten Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch. Patienten konnten die Studie freiwillig verlassen. In diesem Fall wurden die Gründe im Patientenprüfbogen (eCRF) vermerkt. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt oder der Sponsor über einen Studienausschluss von Patienten entscheiden, sofern diese nach Meinung des Sponsors oder des Prüfarztes einem inakzeptablen Risiko ausgesetzt waren.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Weitere Gründe zum vorzeitigen Studienabbruch waren u.a.:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patient entwickelt inhibitorischen FVIII Antikörper mit hohem Ansprechen (&gt; 5 Bethesda Units (BU) entsprechend der Nijmegen Modifikation des Bethesda Assay) oder inhibitorischen FVIII Antikörper mit geringem Ansprechen (<math>\leq 5</math> aber <math>\geq 0,6</math> BU), der nicht gemäß Protokoll definierten Dosierungen der prophylaktischen- oder bedarfsmäßigen Behandlung kontrolliert werden kann</li> <li>• Patient erfährt eine schwere anaphylaktische Reaktion durch Advate® oder Adynovi®</li> <li>• Patient benötigt eine Behandlung mit anderen PEGylierten Medikamenten</li> <li>• In mehr als 30 % der prophylaktischen Behandlungen fehlt der Patient</li> <li>• Patient benötigt einen chirurgischen oder zahnmedizinischen Eingriff und nimmt nicht an der Operativen Studie (<i>Surgery Study</i>) teil, oder nimmt an der Operativen Studie teil und bricht Studie 261201 ab</li> <li>• Patient erfährt eine lebensbedrohliche Blutungsepisode</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	<p>Die Studie 261201 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte, zweiarmige klinische Studie.</p> <p>Die Zuteilung der Patienten zu dem Prophylaktischen- oder Bedarfsbehandlungsarm erfolgte nicht randomisiert, sondern basierend auf der Art der der Vorbehandlung mit FVIII Konzentrat vor Studieneinschluss.</p>
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studie 261201 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte, zweiarmige klinische Studie.
<b>9</b>	<p>Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)</p> <p>Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war</p>	<p>Die Studie 261201 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte, zweiarmige klinische Studie.</p> <p>Patienten wurden in den Studienarm A (prophylaktische Behandlung) bzw. Studienarm B (bedarfsmäßige Behandlung) basierend auf der Art der der Vorbehandlung mit FVIII Konzentrat vor Studieneinschluss zugeteilt. Patienten, die prophylaktisch vorbehandelt</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>wurden, wurden in den Studienarm A eingeschlossen. Patienten, die als Vorbehandlung bedarfsmäßig behandelt wurden, wurden im Studienarm B eingeschlossen. Bei einer maximalen Anzahl von N = 17 Patienten im Studienarm B wurden alle nachfolgenden Patienten, die eine bedarfsmäßige Vorbehandlung erhalten haben, in Studienarm A eingeschlossen.</p> <p>Jedem Patienten wurde eine spezifische sechsstellige Nummer via interaktiven Web-Responsesystems (interactive web response system, IWRS) zugewiesen. Der Zugang zu den vom IWRS übermittelten Informationen blieb begrenzt auf das Studienpersonal und wurde kontrolliert von autorisierten Personen.</p>
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studie 261201 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte, zweiarmige klinische Studie.
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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 261201 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte, zweiarmige klinische Studie.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	nicht relevant
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analysepopulationen</b></p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das FAS bestand aus allen Patienten, die einer prophylaktischen Behandlung (Studienarm A) oder einer Behandlung nach Bedarf (Studienarm B) zugeteilt wurden.</p> <p><u>Per Protocol Analysis Set (PP)</u></p> <p>Das PP bestand aus allen Patienten, die einer prophylaktischen Behandlung (Studienarm A) oder einer Behandlung nach Bedarf (Studienarm B) zugeteilt wurden und während der gesamten Dauer der Studienteilnahme die zugeteilte Dosierung erhielten und den Studienanforderungen entsprachen, die wie folgt definiert sind:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prophylaxe <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infusionsintervall von <math>\geq 5</math> Tagen tritt nicht häufiger als</li> </ul> </li> </ol>

		<p>3 Mal während der Beobachtungsdauer für die Wirksamkeitsendpunkte ein</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• In weniger als 10 % der Infusionen lag die tägliche Dosis unter 35 IU/kg während der Beobachtungsdauer für die Wirksamkeitsendpunkte</li> <li>• In weniger als 10 % der Infusionen lag die tägliche Dosis über 55 IU/kg während der Beobachtungsdauer für die Wirksamkeitsendpunkte</li> </ul> <p>2. Behandlung von Blutungsepisoden (Studienarm A und Studienarm B)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Dosis zur Behandlung von Blutungsepisoden war unter 5 IU/kg für leichte Blutungen, unter 10 IU/kg für mäßige Blutungen oder unter 25 IU/kg für starke Blutungsepisoden für nicht mehr als 5 Blutungsepisoden (leichte, mäßige und starke Blutungen zusammengekommen).</li> </ul> <p><u>Safety Analysis Set (SAS)</u></p> <p>Das SAS bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Dosis der Prüfsubstanz Adynovi® erhielten.</p> <p><u>ADVATE Safety Analysis Set (ADVATE SAS)</u></p> <p>Das ADVATE SAS bestand aus allen Patienten, die mindestens eine Advate® erhielten.</p> <p><u>Pharmacokinetic Analysis Set (PKFAS)</u></p> <p>Das PKFAS bestand aus allen Patienten des Studienarms A, die der PK-Messung zustimmten und mindestens eine Dosis Advate® oder Adynovi® erhielten und auswertbar waren.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Der primäre Endpunkt (Vergleich der Behandlungserfolgsrate zwischen prophylaktischer und Bedarfsmedikation) wurde mit Hilfe eines negativen binominalen Regressionsmodells analysiert, das die annualisierten Blutungsraten schätzte. Die prophylaktische</p>
--	--	---

		<p>Behandlung wurde als erfolgreich angesehen, wenn die obere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls für die Rate zwischen den Behandlungsregimen nicht größer als 0,5 war (entsprechend einer 50 %-igen Reduktion der mittleren annualisierten Blutungsrate im Vergleich zur Bedarfsmedikation). Die primäre Analyse wurde anhand des FAS durchgeführt. Eine supportive Analyse wurde anhand des PP vorgenommen.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p>Das Verhältnis der Rate des Behandlungserfolges mit 95 %-Konfidenzintervall wurde mittels eines verallgemeinerten Schätzungs-gleichungs Modells (generalized estimating equation, GEE) geschätzt, mit den fixen Effekten „bedarfsmäßige Behandlung“ vs. „prophylaktische Behandlung“, „Alter zu Studienbeginn“ und „Patient als zufälliger Effekt“.</p> <p>Für die abhängigen Variablen (Erfolg: ja/nein) wurde eine binominale Verteilung angenommen mit der Logit-Funktion als Link-Funktion. Für den „Patienten Effekt“ (definiert als wiederholtes Statement) wurde eine unabhängige Korrelationsstruktur als Basis der Schätzung verwendet.</p> <p>Die untere Grenze des 95 %-Konfidenzintervalls wurde verglichen mit dem Schwellenwert von 70 % (betrachtet als niedrigste klinisch akzeptable Erfolgsrate).</p> <p>Die sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand des FAS durchgeführt.</p> <p>Alle weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkte wurden anhand der FAS deskriptiv ausgewertet.</p> <p>Die PK-Parameter wurden anhand der Patienten aus dem PKFAS analysiert; PK-Parameter erhoben zum Zeitpunkt des Studienbeginns und nach 50 EDs wurden deskriptiv verglichen.</p> <p><b><u>Sicherheit</u></b></p> <p>Die Patientenzahlen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und die Anzahl an SUE, Arzneimittelassoziierte UE, mittlere oder schwere systemische UE, jegliche systemische UE, mittlere oder schwere lokale UE und jegliche lokale UE wurden tabellarisch dargestellt.</p>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Bei Patienten in der PK Subgruppe wurden alle UEs, die während der PK-Periode auftraten separat dargestellt.</p> <p>Die Erfassung der UE in der Studie folgt den internationalen Standards und ist somit validiert. So wurde die Kodierung der UE gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) vorgenommen.</p> <p>Die Analyse der Sicherheit erfolgte anhand des SAS und ADVATE SAS.</p> <p>Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vom Studienbeginn, erhoben mittels Haemo-SYM- und Short Form-36-Fragebögen, werden auf statistische Signifikanz getestet mittels Wilcoxon-Rangsummentest. Veränderungen in den PROs beider Studienarme werden mittels Mann-Whitney-Test verglichen.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden für die annualisierten Blutungsraten (ABR) nach den Merkmalen „Alter“ (12 bis <18 Jahre und 18 bis 65 Jahre) und „Ethnie“ durchgeführt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p><u>Vorbehandlung mit Prophylaxe oder Behandlung nach Bedarf</u> Total: N = 159 Vorbehandlung mit Prophylaxe: N = 111 Vorbehandlung mit Behandlung nach Bedarf: N = 43</p> <p><u>Behandlung mit Prophylaxe oder Behandlung nach Bedarf</u> Total: N = 138 Prophylaxe: N = 94 PK &amp; Prophylaxe: N = 27 Behandlung nach Bedarf: N = 17</p> <p><u>Beobachtungsphase für Wirksamkeitsendpunkte (Studienabschluss gemäß Protokoll)</u> Total: N = 126 Prophylaxe: N = 85 PK &amp; Prophylaxe= N = 24 Behandlung nach Bedarf: N = 17</p>

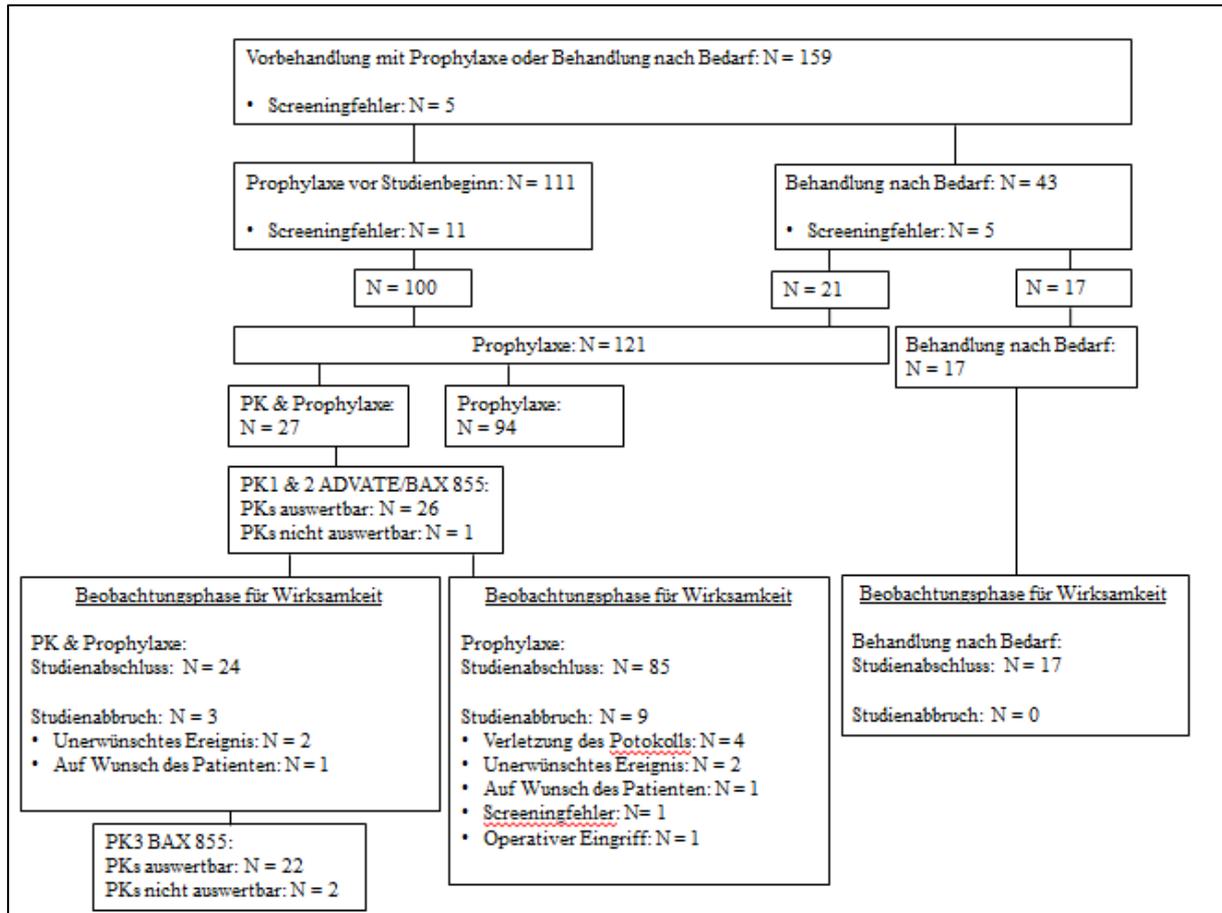
<p><b>13b</b></p>	<p>Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen</p>	<p>Vorbehandlung mit Prophylaxe oder Behandlung nach Bedarf: N = 159  Studienabbruch gemäß Protokoll: N = 5  Gründe:  Screeningfehler: N = 5</p> <p>Vorbehandlung mit Prophylaxe: N = 111  Studienabbruch gemäß Protokoll: N = 11  Gründe:  Screeningfehler: N = 11</p> <p>Vorbehandlung mit Behandlung nach Bedarf: N = 43  Studienabbruch gemäß Protokoll: N = 5  Gründe:  Screeningfehler: N = 5</p> <p>Behandlung mit Prophylaxe oder Behandlung nach Bedarf  Total: N = 138</p> <p>Prophylaxe:  Total: N = 94  Studienabschluss der Prophylaxe gemäß Protokoll: N = 85  Studienabbruch gemäß Protokoll: N = 9  Gründe:  Verletzung des Protokolls: N = 4  Ausschluss aufgrund von UE: N = 2  Auf Wunsch des Patienten: N = 1  Screeningfehler: N = 1  Operativer Eingriff: N = 1</p> <p>PK &amp; Prophylaxe:  Total: N = 27  Studienabschluss der PK &amp; Prophylaxe gemäß Protokoll: N = 24  Studienabbruch gemäß Protokoll: N = 3  Gründe:  Ausschluss aufgrund von UE: N = 2  Auf Wunsch des Patienten: N = 1</p> <p>Behandlung nach Bedarf:  Total: N = 17  Studienabschluss der Behandlung nach Bedarf gemäß Protokoll: N = 17  Studienabbruch gemäß Protokoll: N = 0</p>
-------------------	---	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Aufnahme des ersten Patienten): 31.01.2013 Studienende (Entlassung des letzten Patienten): 17.07.2014 Studiendauer: ca. 18 Monate
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Keine Angaben.

**a: nach CONSORT 2010.**

ABR = Annualisierte Blutungsrate (Annualized Rates of Bleeding Episodes); B = Bethesda Units; dL = Deziliter; eCRF = Patientenprüfbogen (Electronic Case Report Form); ED = Expositionstage (Exposure Days); EQ-5D = European Quality of Life Questionnaire 5 Dimensions; FAS = Full Analysis Set; GEE = Generalized Estimating Equation; HCV = Hepatitis-C-Virus, HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; HRQoL = gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Health Related Quality of Life); ICH-Guidance = The International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use; I.E. = Internationale Einheiten; INR = International normiertes Verhältnis; IR = Wiederfindungsrate (incremental recovery); IU = International normierter Verhältnis (International Unit); i.v. = intravenös; IWRS = Interaktives Web-basiertes Dialogsystem (interactive web response system); kg = Kilogramm; KG = Körpergewicht; MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities; mg = Miligramm; PCR = Polymerase-Kettenreaktion (Polymerase Chain Reaction); PEG = Polyethylenglycol; PK = Pharmakokinetik; PKFAS = Pharmacokinetic Analysis Set; PP = Per Protocol Analysis Set; PRO = Patientenberichtete Endpunkte (Patient-reported outcome); SAP = Statistical Analysis Plan; SAS = Safety Analysis Set; SD = Standardabweichung (Standard Deviation); SF-36 = 36-Item Short Form Survey; SUE = Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse

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



Flow-Chart für Studie 261201

Tabelle 4-72 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie 261204 Surgery

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
2 b	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p><b>Primäres Ziel:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Evaluierung der perioperativen hämostatischen Wirksamkeit von Adynovi® in männlichen vorbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A (Faktor VIII &lt;1%), die sich schweren oder weniger schweren elektiven chirurgischen oder zahnmedizinischen Eingriffen oder anderen invasiven Eingriffen unterziehen müssen entsprechend des GHEA Scores (Global Hemostatic Efficacy Assessment)</li> </ul> <p><b>Sekundäre Ziele:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wirksamkeit: Bestimmung des intra- und postoperativen Blutverlustes, Blutvolumens, Erythrozyten, Thrombozyten und anderer transfundierter Blutprodukte, Häufigkeit von Blutungsepisoden und zusätzlicher Bedarf nach chirurgischen Interventionen, und täglicher und gesamter gewichtsadjustierter Verbrauch von Adynovi® je Patient</li> <li>Sicherheit: Bestimmung der Sicherheit von Adynovi® in Patienten die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen müssen durch Bestimmung der Häufigkeit von UEs und Änderungen in den Vitalparametern und klinischen Laborwerten</li> </ul> <p>Pharmakokinetik: Bestimmung von PK Parametern vor großen chirurgischen Eingriffen und Bestimmung der inkrementellen <i>Recovery</i> (IR) nach der initialen Bolus Infusion vor einem Eingriff</p>
<b>Methoden</b>		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Allokation: nicht randomisiert</p> <p>Randomisierungseinheit: Studienteilnehmer</p> <p>Verblindung: open-label</p> <p>Studienhorizont: etwa 36 Monate</p> <p>Design: single-group/-arm</p> <p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p><b>Protokolländerungen</b></p> <p>Es wurden nur relevante Änderungen aufgelistet, die einen unmittelbaren Bezug zu der</p>

		<p>Fragestellung haben (Design (z.B. Intervention, cross-over), Fallzahl, Studienhorizont, Ergebnisse, Einschlusskriterien).</p> <p>Insgesamt gab es 5 Änderungen des Originalprotokolls vom 28. Januar 2013: Zwei globale Änderungen, Zwei regionale Änderungen spezifisch für Russland und eine regionale Änderung für Deutschland.</p> <p><b>Amendment Nr. 1 (global) (19. Juli 2013)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtstudiendauer von der Initiierung (Einschluss des ersten Patienten) bis hin zum Abschluss der Studie (letzter Besuch des letzten Patienten) verlängert von 24 auf 41 Monate. Verlängerung der Rekrutierungszeit von 18 auf 34 Monate.</li> <li>• Ausschluss der pädiatrischen vorbehandelten Patienten der pädiatrischen Studie zu Adynovi® (261202 PTP pediatric)</li> <li>• Einfügung zusätzlicher Information zur Rechtfertigung der Teilnahme Jugendlicher an dieser Studie, dazu weiterführende Referenzierung von zwei ICH-Richtlinien</li> <li>• Das Detektionslevel von inhibitorischen Faktor VIII Antikörpern das zum Studienausschluss eines Patienten führt wurde von <math>\geq 0,6</math> BU (Bethesda Units) auf <math>\geq 0,4</math> BU (Nijmegen Version des Bethesda Assay) geändert aufgrund der Validierung des Zentrallabors für diesen Messwert</li> <li>• Die Wash-out Phase für die PK Messungen wurde von 96 auf 72 Stunden geändert</li> <li>• Auflistung von Kriterien die eine Wiederholung der PK Messungen (bspw. Blutungsepisoden vor dem 72-Std Messpunkt, die Ergebnisse von zwei oder mehr PK Blutproben sind nicht auswertbar)</li> <li>• Die Notwendigkeit einer 72-Std Wash-out Phase vor dem Immunogenitätstest wurde hinzugeführt</li> <li>• Die Anforderung, dass ein großer chirurgischer Eingriff nur dann begonnen werden darf, wenn das erforderliche Ziellevel des Faktor VIII (Range: 80-150 %) erreicht wurde, wurde entfernt (da das Testergebnis in den meisten Laboren nicht innerhalb von 60 Minuten verfügbar ist)</li> <li>• In den assessment scales für intra- und postoperative Wirksamkeit wurde die Beschreibung der Produkte für Rescue Therapy aus dem Bewertungskriterium „none“ entfernt</li> <li>• Serologische Virustests (HBV, HCV, HIV) wurden den Labortests die im</li> </ul>
--	--	---

		<p>Rahmen des end-of-study/termination Besuchs durchzuführen sind hinzugefügt (in Übereinstimmung mit der pivotalen Studie)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ein geplanter safety review wurde hinzugefügt, der nach Abschluss der pivotalen Adynovi® Studie 261201 durchzuführen ist und der alle großen und kleinen chirurgischen Eingriffe, die bis dahin durchgeführt wurden zu umfassen hat.</li> </ul> <p><b>Amendment Nr. 2 (Russland) (01.August 2013)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Zusätzlich zu den beschriebenen Änderungen des globalen Amendment Nr. 1 wurde das gesamte Protokoll geändert um den Ausschluss heranwachsender Patienten (12 bis &lt;18 Jahre) in Russland widerzuspiegeln um in Übereinstimmung zu sein mit den regulatorischen Anforderungen für die Durchführung der Studie in Russland</li> </ul> <p>Amendment Nr. 3 (global) (30.Januar 2014)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Protokollinhalt und –format wurden in die neue Formatvorlage (datiert auf den 13.September 2013) überführt. Gleichzeitig wurden redundante Textteile entfernt und die detaillierte Beschreibung der Studienprozeduren die sich bisher im Hauptteil des Textes befanden wurden in den Anhang verschoben, wo jeder Studienbesuch nun genau beschrieben ist</li> <li>Die Gesamtdauer der Studie von der Initiierung (d.h. Einschluss des ersten Patienten) bis hin zum Studienabschluss (d.h. Besuch des letzten Patienten) wurde reduziert von 41 auf 36 Monate. Die Rekrutierungszeit wurde verändert von 34 auf 33 Monate.</li> <li>Der Zielwert zur Stichprobe wurde wie folgt geändert: In Amendment Nr.1 war der geplante Stichprobenumfang mindestens 5 und maximal 30 Patienten, mit mindesten 10 großen und etwa 10 kleineren chirurgischen Eingriffen. Dies wurde geändert auf ungefähr 50 chirurgische/invasive Prozeduren in etwa 40 Patienten, um mindestens 5 Patienten mit mindestens 10 großen Prozeduren einzuschließen</li> <li>Der Altersspanne wurde geändert von ursprünglich 12 bis 65 Jahre auf 2 bis 75 Jahre. Der Einschluss von Patienten &lt; 12 Jahren wurde limitiert auf Patienten die bereits in der pädiatrischen Adynovi® Studie (261202) teilgenommen hatten. Patienten, die die pädiatrische 261202 Studie abgeschlossen hatten und in die Adinovy® Extensionsstudie 261302 gewechselt hatten be-</li> </ul>
--	--	--

		<p>hielten ihre Eignung an dieser Operationsstudie teilzunehmen. Für neu rekrutierte Patienten kam eine Altersspanne von 12 bis 75 Jahre zur Anwendung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Einschlusskriterien wurden aufgeteilt entsprechend ob ein Patient bereits an einer anderen Adynovi® Studie teilgenommen hatte oder ob er neu rekrutiert wurde</li> <li>• Notfalleingriffe wurden nun in der Studie gestattet, vorausgesetzt es handelte sich hierbei um kleinere Notfalloperationen. Große Notfalloperationen blieben weiterhin von der Studie ausgeschlossen</li> <li>• Die folgenden Kriterien für chirurgische Eingriffe wurden eingeführt: Nur Patienten die aus einer anderen Adynovi® Studie wechselten durften sich kleineren Notfalleingriffen unterziehen. Neu rekrutierte Patienten mussten sich großen Prozeduren unterziehen um für diese Studie hier geeignet zu sein.</li> <li>• Das folgende Ausschluss/withdrawal Kriterium wurde hinzugefügt: Falls ein Patient ein IR <math>&lt;1,5</math> [IU/dL]/[IU/kg] in der Vorläuferstudie zu Adynovi® hatte oder nach dem Screening ein so niedriger IR gemessen wird, darf der Patient nicht an der Adynovi® Operationsstudie teilnehmen</li> <li>• Die Analyse der FVIII Aktivität im Zentrallabor muss durch 1-stufige Gerinnung und durch einen chromogenen Test erfolgen.</li> <li>• Patienten, die sich einem kleineren chirurgischen Eingriff unterziehen, müssen vor der Operation nicht mehr ein vollständiges PK Assessment durchlaufen. Die Bestimmung der inkrementellen Recovery ist für eine darauffolgende Medikation ausreichend.</li> <li>• Patienten mit großen chirurgischen Eingriffen mussten ebenfalls nicht mehr ein komplettes präoperatives PK assessment durchlaufen, wenn sie bereits in der vorherigen Adynovi® Studie ein PK assesment erhalten hatten. Aber eine Erhebung der inkrementellen Recovery (IR) nach der initialen, präoperativen Sättigungsdosis war vorausgesetzt, um eine korrekte Medikation sicherzustellen.</li> <li>• Die Formulierungen für die Definitionen von „exzellent – gut – ausreichend/angemessen – keine“ für die Beurteilung der postoperativen Wirksamkeit an Tag 1 nach dem Eingriff und beim end-of-study Besuch wurden leicht geändert. Zusätzlich wurde die Bewertung die zum end-of-study Besuch geplant war auf Tag 14 nach dem</li> </ul>
--	--	---

		<p>Eingriff verschoben, wenn der Patient an Tag 14 noch hospitalisiert war</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Virus Serologie ist nicht mehr am Ende der Studie durchzuführen, nur noch beim Screening. „Changes in virology status“ wurde aus den sekundären Sicherheitszielen der Studie entfernt</li> <li>• Antikörper auf murines IgG war nicht mehr im Rahmen des Immunogenitätstests zu erheben</li> <li>• Für den Immunogenitätstest wurde die wash-out Phase für kommerzielle FVIII Produkte auf 72 Stunden festgelegt und auf mindestens 96 Stunden nach der vorhergehenden Adinovy® Infusion</li> <li>• Ergänzung von Einzeldosis Durchstechflaschen mit einer nominellen Potenz von 3000 IU rFVIII während des Verlaufs der Studie wurde bekannt gegeben</li> <li>• Anweisungen zur Verwendung der Durchstechflaschen, Potenzen und Chargen für die PK assessments, für die präoperativen Sättigungsdosen und die peri- und postoperative coverage wurden gegeben</li> <li>• Der Dosierungsplan wurde geändert: Anstelle des ursprünglichen PK-geleiteten Dosierungsregimes, wurden FVIII Zielwerte vorgegeben (80 bis 100 % des Normlevels bei großen Eingriffen, 30 bis 60 % des Normlevels bei kleineren Operationen) um in Übereinstimmung mit der EMA Richtlinie zum Haupttext der Fachinformation zu sein</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass ein chirurgischer Eingriff erst nach der Normalisierung des aPTT Werts begonnen werden durfte und dass die Dosisanpassungen auf den aktuellsten Aktivitätslevels des restlichen FVIII zu beruhen haben</li> <li>• Eine kurze Halbwertszeit (&lt;1,2-fache des vorherigen FVIII Konzentrats) wurde aus der Liste der Withdrawal/Studienabbruch Kriterien entfernt, da das Vorliegen von möglicherweise subklinischen Inhibitoren durch IR besser erfasst wird</li> <li>• Zur Verfügung Stellung detaillierter Informationen zu Thromboseprophylaxe und topischer Hämostase. Die Bevorzugung von mechanischen Messverfahren gegenüber pharmakologischen Verfahren wurde betont</li> <li>• Die Verwendung eines Patiententagebuchs wurde eingeführt für Patienten, die nach der Entlassung aus dem Krankenhaus zuhause mit postoperativer Prophylaxe fortsetzen</li> </ul>
--	--	---

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• EKG Untersuchungen und die Beurteilung von thrombotischen Markern (TAT III Komplex, D-Dimere, Fibrinogen, Prothrombin Fragment 1.2) wurden aus dem Protokoll entfernt</li> <li>• Der Zeitpunkt zur Bewertung der Vitalzeichen wurde geändert von „nach dem Ende der Infusion mit Prüfsubstanz bei 60 ± 5 Minuten post-Infusion“ auf „innerhalb von 30 Minuten vor und 15 ± 5 Minuten nach der Infusion mit Prüfsubstanz“ um der klinischen Praxis zu entsprechen</li> <li>• Die Bestimmung der Vitalparameter beim end-of-study-Besuch wurde gestrichen, da zu diesem Zeitpunkt keine Prüfsubstanz verabreicht wird</li> <li>• Der Blutdruck ist in Rückenlage und nicht im Sitzen zu messen (zur Berücksichtigung der klinischen Situation in den Operationssälen und Stationen)</li> </ul> <p><b>Amendment Nr. 4 (Russland) (13.Februar 2014)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zusätzlich zu den für das globale Amendment Nr. 3 beschriebenen Änderungen wurde das gesamte Studienprotokoll gehändert, um den Ausschluss von Patienten &lt; 18Jahren in Russland zu berücksichtigen und um mit den regulatorischen Anforderungen zur Durchführung diese Studie in Russland zu entsprechen</li> </ul> <p><b>Amendment Nr. 5 (Deutschland) (21.Mai 2014)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zur Erfüllung von Anforderungen des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) wurde folgendes Ausschlusskriterium hinzugefügt: „Patienten, die bis zu 3 Monate vor dem Eintritt in die Studie eine lebensbedrohliche oder eine gastrointestinale Blutung erlitten“</li> <li>• Ebenfalls zur Erfüllung der Anforderungen des PEI wurde der Einschlussplan für pädiatrische vorbehandelte Patienten &lt; 12 Jahren in diese Studie verständlicher dargestellt (d.h. Patienten &lt; 12 Jahre hatten zuerst in die pädiatrische Adynovi® Studie für vorbehandelte Patienten eingeschlossen zu sein). Zusätzlich wurde klargestellt, dass die Initiierung der pädiatrischen Studie für vorbehandelte Patienten &lt;12 Jahren in Übereinstimmung mit den EMA Richtlinien zur Klinischen Prüfung von rekombinanten und humanen plasma-basierten FVIII Produkten (EMA/CHMP/BPWP/144533/2009) war. In Übereinstimmung mit dieser Richtlinie konnte die pädiatrische Studie nur initiiert werden, wenn Daten zu PK Werten, hämostatischer Wirksamkeit und Sicherheit</li> </ul>
--	--	--

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>von 20 vorbehandelten Patienten <math>\geq 12</math> Jahre, die mit mindestens 50 Expositionstagen (exposure days, ED) Adynovi® behandelt worden waren, verfügbar waren und durch ein unabhängiges Data Monitoring Committee (DMC) beurteilt worden waren.</p> <p><b>Veränderungen gegenüber den vorgeplanten Analysen „Statistical Analysis Plan (SAP)“:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>An der initial eingeführten SAP Version 1 vom 06. Februar 2015 wurden keine Änderungen an den geplanten Analysen vorgenommen.</li> </ul>
4	Probanden/Patienten	<p>Voraussetzung für die Studienpopulation: Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII <math>&lt; 1\%</math>), Vorbehandlung mit FVIII Konzentraten über die Dauer von <math>\geq 150</math> EDs, Notwendigkeit einer großen oder kleineren elektiven Operation, einer kleineren Notfallopation oder einem zahnmedizinischen oder anderen invasiven Eingriff</p>
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden/Patienten	<p><b>Einschlusskriterien</b></p> <p><b>Patienten, die aus einer anderen Studie mit Adynovi® wechselten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>schriftliche Einverständniserklärung, bei Patienten <math>&lt; 18</math> Jahre musste eine Einverständniserklärung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vorliegen</li> <li>Patient benötigt einen kleineren oder großen elektiven Eingriff, oder eine kleinere Notfallopation oder einen zahnmedizinischen Eingriff oder andere invasive Prozeduren</li> <li>Patient erfüllt weiterhin die Einschlusskriterien entsprechend der Adynovi® Vorgängerstudie (261202)</li> </ul> <p><b>Neu rekrutierte Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Bedarf nach einem großen elektiven chirurgischen zahnmedizinischen oder anderen invasiven Eingriff</li> <li>Schriftliche Einverständniserklärung, bei Patienten <math>&lt; 18</math> Jahren musste eine Einverständniserklärung der Eltern bzw. Erziehungsberechtigten vorliegen</li> <li>12 bis 75 Jahre alt zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses</li> <li>männlich mit schwerer Hämophilie A (FVIII Level <math>&lt; 1\%</math>), bestätigt beim</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Screening durch das Zentrallabor</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorbehandlung mit FVIII Konzentraten mit <math>\geq 150</math> dokumentierten EDs</li> <li>• Aktuell prophylaktische oder <i>on-demand</i> Therapie mit FVIII Konzentrat</li> <li>• Karnofsky Performance Score von <math>\geq 60</math> beim Screening</li> <li>• HIV-negativ; oder HIV-positiv mit stabiler Erkrankung und einem CD4+ Titer <math>\geq 200</math> Zellen/mm<sup>3</sup> beim <i>screening</i>, bestätigt durch das Zentrallabor</li> <li>• HCV-negativ, nachgewiesen durch Antikörper- oder PCR-Test, bestätigt beim Screening durch das Zentrallabor; oder HCV-positiv mit chronischer stabiler Hepatitis beurteilt durch den Prüfarzt. Im Falle eines positiven Befundes ist der Antikörper-Titer via PCR zu bestätigen</li> <li>• Patient ist gewillt und fähig die Anforderungen des Studienprotokolls zu erfüllen</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien</b></p> <p><b>Patienten, die aus einer anderen Adynovi® wechselten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bedarf nach einer großen Notfalloperation</li> <li>• Entwicklung einer thrombotischen Erkrankung, Fibrinolyse oder Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC) während der Hauptstudie</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> beim Screening, bestätigt durch das Zentrallabor</li> <li>• inkrementelle <i>Recovery</i> <math>&lt; 1,5</math> IU/dL: IU/kg bestimmt im Rahmen der Hauptstudie, falls zutreffend</li> <li>• lebensbedrohliche oder gastrointestinale Blutungs-episode bis zu 3 Monate vor dem Studieneintritt</li> </ul> <p><b>Neu rekrutierte Patienten</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• beim Screening nachweisbar inhibitorische FVIII Antikörper (<math>\geq 0,4</math> Bethesda Units (BU) entsprechend der Nijmegen Modifikation des Bethesda Assay) bestimmt durch das Zentrallabor or zu irgendeinem anderen Zeitpunkt vor dem Screening (<math>\geq 0,4</math> BU entsprechend der Nijmegen Modifikation des Bethesda</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Assay oder <math>\geq 0,6</math> BU nach Bethesda Assay)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• schwere Nierenfunktionsstörungen (Serumkreatinin <math>&gt; 2,0</math> mg/dL), bestätigt durch das Zentrallabor beim Screening</li> <li>• schwere chronische Dysfunktion der Leber (bspw. <math>\geq 5X</math> über dem Normallevel der Alanin-aminotransferase, nachgewiesen beim Screening durch das Zentrallabor oder eine dokumentierte INR <math>&gt; 1,5</math>)</li> <li>• Bedarf nach kleinerem Notfall- oder elektivem Eingriff</li> <li>• Notwendigkeit einer großen Notfalloperation</li> <li>• chronische oder aktuell akute thrombotische Erkrankung, Fibrinolyse oder Disseminierte intravasale Koagulopathie (DIC)</li> <li>• Thrombozytenzahl <math>&lt; 100 \times 10^9/L</math> beim Screening, bestätigt durch das Zentrallabor</li> <li>• Bekannt Überempfindlichkeit gegenüber Maus- oder Hamsterproteinen, Polysorbat 80 oder PEG</li> <li>• Aktuelle oder erst vor Kurzem (<math>&lt; 30</math> Tage) beendete Therapie mit PEGylierten Medikamenten (nicht Adynovi®) vor der Studienteilnahme oder geplante Einnahme solcher Medikamente im Rahmen einer Studienteilnahme</li> <li>• Aktuelle Teilnahme an einer anderen Studie (abgesehen von Adynovi®) oder Medizinprodukt Studie oder Gebrauch einer anderen Prüfsubstanz oder Medizinprodukts innerhalb von 30 Tagen vor dem Studieneintritt</li> <li>• Diagnose eines anderen hereditären oder erworbenen hämostatischen Defekts außer Hämophilie A</li> <li>• Aktuelle oder geplante (während der Studie) Therapie mit immunmodulatorischen Substanzen (bspw. systemische Kortikosteroide mit Dosisäquivalent zu Hydrokortikosteroide von <math>&gt; 10</math> mg/Tag, oder Interferon Alpha) mit Ausnahme von anti-retroviraler Chemotherapie</li> <li>• Klinisch signifikant medizinische, psychische oder kognitive Erkrankung oder Medikamenten-/Alkoholgebrauch zur</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Entspannung der nach Meinung des Prüfarztes die Sicherheit oder die Thera- pietreue des Patienten beeinflussen könnte</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• lebensbedrohliche oder gastrointestinale Blutungs-episode bis zu 3 Monate vor dem Studieneintritt</li> </ul>
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Multizentrisch mit 11 Untersuchungszentren
<b>5</b>	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Aufgeführt sind jegliche Behandlungen mit Adynovi®</b></p> <p><u>1. Screening</u> Keine Adynovi® Medikation.</p> <p><u>2. Präoperative Prozeduren</u> 2.1 Bestimmung der PK Parameter &amp; 2.2 Bestimmung der Inkrementellen Recovery Adynovi® Infusion 60 ± 5 IU/kg i.v. Bolus i.e. periphere Vene mithilfe eines Schmetterlingskatheters innerhalb von ≤ 5 Min, max. Infusionsrate 10 mL/min 2.3 Vor dem Eingriff / 2.4. Sättigungsdosis und Labortests nach der Infusion Bis zu 60 Minuten vor dem chirurgischen Eingriff (Einschnitt oder Intubation) Gabe einer Adynovi® Sättigungsdosis um das FVIII Plasmalevel vor der Infusion anzuheben auf 80 bis 100% bei großen Operationen und auf 30 bis 60% bei kleineren chirurgischen, zahnmedizinischen oder invasiven Prozeduren.</p> <p><u>3. Chirurgischer Eingriff (intraoperative Prozeduren)</u> Gabe zusätzlicher Adynovi® Infusionen entsprechend des FVIII Substitutionsplans (durch den Prüfarzt zu erstellen und mit dem medizinischen Direktor der Studie abzustimmen).</p> <p><u>4. Postoperative Prozeduren</u> Patienten, die sich einer kleineren Operation unterzogen haben, können post-operativ in 8 bis 24 Stunden Intervallen noch einmal mit Adynovi® dosiert werden. Die FVIII Levels sind innerhalb der ersten 24</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Stunden (oder falls notwendig auch länger) auf 30 bis 60% zu halten. Mindestens eine post-operative Dosis oder entsprechend des Substitutionsplans ist zu verabreichen.</p> <p><u>5. Entlassung / end-of-study Besuch</u></p> <p>Keine Adynovi® Medikation.</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	<p>Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten</p>	<p>Primärer Endpunkt</p> <p>Global Hemostatic Efficacy Assessment (GHEA)-Punktzahl, zusammengesetzt aus drei individuellen Bewertungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bewertung der intraoperativen hämostatischen Wirksamkeit von Adynovi® durch den operierenden Chirurgen</li> <li>• Bewertung der postoperativen hämostatischen Wirksamkeit von Adynovi® an Tag 1 nach dem Eingriff (d.h. am Tag nach dem Tag des Eingriffs) durch den operierenden Chirurgen</li> <li>• Bewertung der perioperativen hämostatischen Wirksamkeit von Adynovi® durch den operierenden Chirurgen am Tag der Entlassung oder an Tag 14 nach dem Eingriff (je nachdem, welches zuerst eintrat)</li> </ul> <p>Die Punktzahlen aus den oben genannten Bewertungen wurden zu einer GHEA-Punktzahl zusammengeführt. Für eine GHEA-Punktzahl von 7 mit der Bewertung „exzellent“ durfte keine individuelle Bewertung kleiner als 2 sein (d.h. eine individuelle Bewertung musste eine Punktzahl von 3 und die anderen Bewertungen mussten eine Punktzahl von 2 aufweisen). Die einzige andere Möglichkeit, eine GHEA-Punktzahl von 7 zu erreichen, waren zwei individuelle Bewertungen mit einer Punktzahl von 3 sowie eine Bewertung mit einer Punktzahl von 1.</p> <p>Die exakten Berechnungstabellen für die Ermittlung der GHEA-Punktzahl sind dem Studienprotokoll, Abschnitt 8.4.1 zu entnehmen.</p> <p>Sekundäre Endpunkte</p> <p>Wirksamkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perioperativer und postoperativer Blutverlust am Ende des Eingriffs, an Tag 1 nach dem Eingriff sowie zur Entlassung oder an Tag 14 (je nachdem, welches zuerst eintrat) im Vergleich zum geschätzten Volumen des erwarteten durchschnittlichen und maximalen Blutverlusts bei einem vergleichbaren gesunden Individuum. Die Schätzung er-</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>folgte präoperativ durch den Prüfarzt/Chirurgen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blutvolumen, Erythrozyten, Thrombozyten und andere transfundierte Blutprodukte</li> <li>• Inzidenz von Blutungsepisoden und Bedarf an zusätzlicher chirurgischer Intervention</li> <li>• Täglicher und gesamter, gewichtsadjustierter Verbrauch von Adynovi® pro Patient</li> </ul> <p>Sicherheit</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Inzidenz inhibitorischer Antikörper gegen Faktor VIII</li> <li>• Entwicklung Faktor VIII-, Adynovi® und PEG-bindender Antikörper</li> <li>• Entwicklung CHO-bindender Antikörper</li> <li>• Inzidenz thrombotischer Ereignisse</li> <li>• Inzidenz schwerer allergischer Reaktionen (z.B. Anaphylaxie)</li> <li>• Andere, mit der Prüfsubstanz assoziierte unerwünschte Ereignisse (UE)</li> <li>• Inzidenz klinisch signifikanter Veränderungen der Vitalzeichen und routinemäßig erhobener Laborparameter (Hämatologie, klinische Chemie)</li> </ul> <p>Pharmakokinetik (PK)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Präoperative PK (nur bei Patienten mit schweren wahlchirurgischen Eingriffen ohne PK-Messung in der vorhergehenden Adynovi®-Studie) <ul style="list-style-type: none"> <li>o Inkrementelle Recovery (IR)</li> <li>o Fläche unter der Plasmakonzentrations/Zeitkurve von 0 bis unendlich (AUC<sub>0-∞</sub>)</li> <li>o Fläche unter der Plasmakonzentrations/Zeitkurve von 0 bis 96 h (AUC<sub>0-96h</sub>)</li> <li>o Terminale Halbwertszeit (T<sub>1/2</sub>)</li> <li>o Mittlere Verweildauer (MRT)</li> <li>o Clearance (CL)</li> <li>o Distributionsvolumen im Gleichgewichtszustand (V<sub>ss</sub>)</li> <li>o Inkrementelle Recovery nach der ersten Bolusinfusion vor dem Eingriff</li> </ul> </li> </ul>
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend

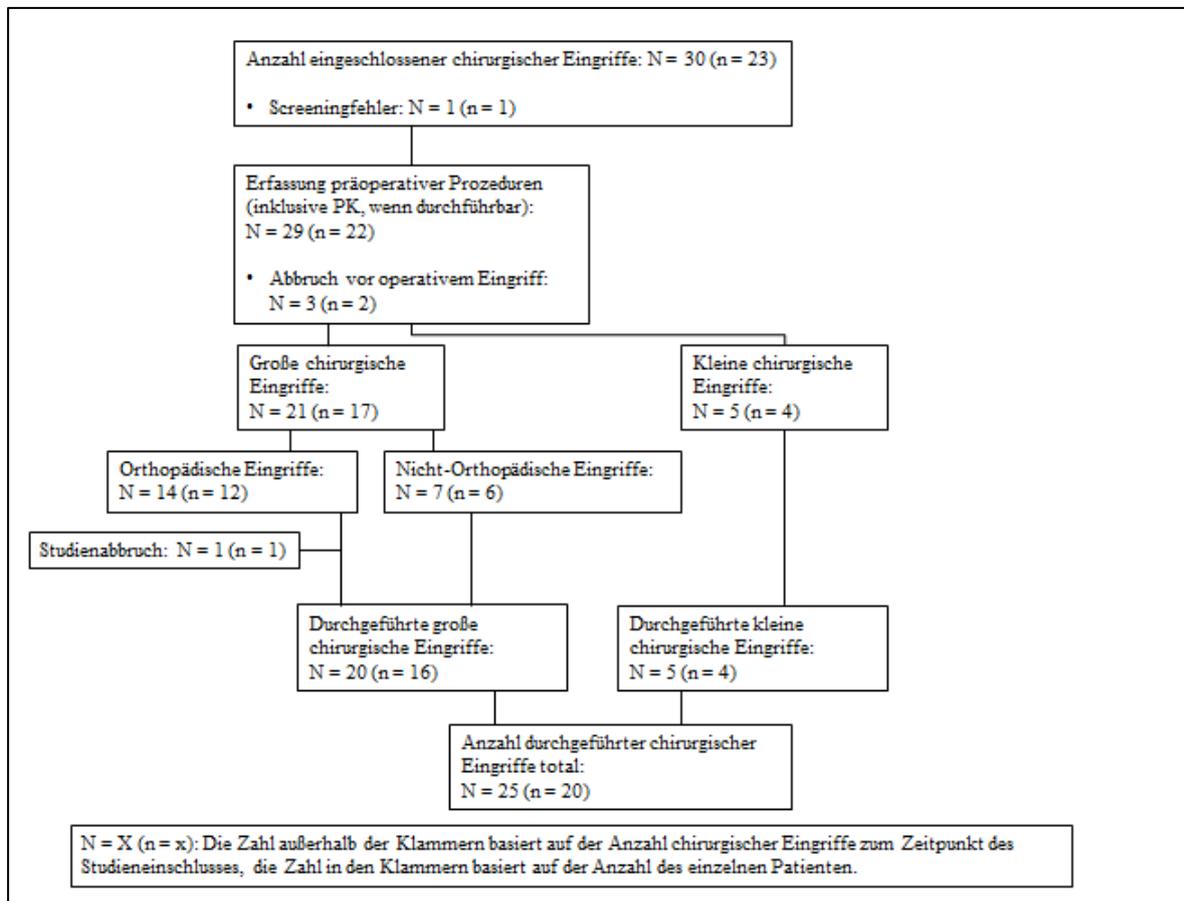
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Fallzahl von 50 leichten und schweren chirurgischen Eingriffen an etwa 40 Patienten zur Analyse von mindestens 10 chirurgischen/invasiven Eingriffen an mindestens 5 Patienten wurde anhand der Patientenzahl bestimmt, die schwere wahlchirurgische Eingriffe oder leichte Notfalleingriffe bzw. elektive chirurgische, dentale oder andere invasive Eingriffe benötigen. Die Fallzahl wurde nicht anhand statistischer Überlegungen festgelegt.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Es war keine Interimsanalyse vorgesehen. Ein Review der Sicherheit sollte durchgeführt werden, nachdem 10 schwere chirurgische Eingriffe abgeschlossen waren. Diese Analyse sollte alle leichten und schweren Eingriffe bis zu diesem Zeitpunkt umfassen. Diese Interimsanalyse wurde auf Basis des Datenschnitts vom 12.02.2015 durchgeführt und beinhaltet zusätzlich sämtliche Wirksamkeitsanalysen für die primären und sekundären Endpunkte sowie PK-Analysen pro Patient.  Es gab keine prädefinierten Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch. Patienten konnten die Studie jedoch freiwillig verlassen. In diesem Fall wurden die Gründe im Patientenprüfbogen festgehalten. Darüber hinaus konnte der Prüfarzt oder der Sponsor über einen Studienausschluss von Patienten entscheiden, sofern diese nach Meinung des Sponsors oder des Prüfarztes einem inakzeptablen Risiko ausgesetzt waren.
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Studie 261204 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte klinische Studie.
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Studie 261204 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte klinische Studie.
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax/Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die Studie 261204 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte klinische Studie.
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Studie 261204 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte klinische Studie.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	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 261204 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte klinische Studie.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Die Studie 261204 war eine nicht randomisierte, offene, unkontrollierte klinische Studie.
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Analyse populationen</b></p> <p><u>Safety Analysis Set (SAS)</u></p> <p>Das SAS bestand aus allen Patienten, die jegliche Menge der Prüfsubstanz Adynovi® erhielten.</p> <p><u>Per Protocol Analysis Set (PP)</u></p> <p>Das PP bestand aus allen Patienten, für die eine Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit verfügbar war:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>i) Durch den operierenden Arzt innerhalb von 60 Minuten nach dem Eingriff</li> <li>ii) Bewertung der postoperativen Kontrolle durch den Prüfarzt 24 Stunden nach dem Eingriff</li> <li>iii) Bewertung der perioperativen Kontrolle durch den Prüfarzt im Rahmen der Visite am Ende der Studie.</li> </ul> <p>Nur Patienten, die alle Kriterien für den Studieneintritt erfüllten und die keine Protokollverletzungen aufwiesen, welche die Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit beeinflussten, wurden in das PP-Set aufgenommen.</p> <p><u>Full Analysis Set (FAS)</u></p> <p>Das FAS bestand aus allen Patienten mit mindestens einer verfügbaren Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit.</p> <p><b>Primärer Endpunkt</b></p> <p>Ein Behandlungserfolg wurde als Bewertung der hämostatischen Wirksamkeit mit „exzellent“ und/oder „gut“ interpretiert. Für die Rate der hämostatischen Wirksamkeit „exzellent“/„gut“ wurden Punktschätzer und korrespondierende, exakte zweiseitige Konfidenzintervalle auf dem Konfidenzniveau von 90% berechnet.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Die primäre Analyse wurde anhand des FAS durchgeführt. Eine supportive Analyse wurde anhand des PP vorgenommen.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <p><u>Sekundäre Analyse der hämostatischen Wirksamkeit</u></p> <p>Der tatsächliche Blutverlust und die benötigten Transfusionen wurden deskriptiv anhand des Medians, der Quartile und der Spannweiten dargestellt.</p> <p>Die durchschnittliche tägliche Dosis und die gewichtsadjustierte Dosis (zwischen Initialdosis und Tag 7 nach dem Eingriff oder der Entlassung, je nach dem, welches zuerst eintrat) von Adynovi® pro Patient wurden anhand der Mediane, der Quartile und der Spannweiten zusammengefasst.</p> <p>Die Anzahl postoperativer Blutungsepisoden und die Inzidenz und die Größenordnung jeglicher klinisch relevanter postoperativer Hämatome wurden ebenfalls deskriptiv dargestellt.</p> <p>Sie sekundäre Wirksamkeitsanalyse wurde anhand des FAS durchgeführt.</p> <p><u>Sicherheit</u></p> <p>Die Patientenzahlen mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) und die Anzahl an SUE wurden tabellarisch dargestellt. Des Weiteren wurde die Patientenzahl mit UE und die Anzahl UE dargestellt, die mit der Prüfsubstanz assoziiert waren und nach folgenden Kategorien stratifiziert: Thrombotische Ereignisse, inhibitorische Antikörper und Gesamtzahl Andynovi®-, Faktor VIII- und PEG-bindende Antikörper, Antikörper gegen CHO-Proteine.</p> <p>Es wurde eine Übersicht über alle UE erstellt mit der Anzahl UE, der Patientenzahl mit UE und der korrespondierenden Gesamtanteile und Anteile nach Schweregrad und Assoziation mit der Prüfsubstanz. Eine weitere Tabelle stellte die Gesamtzahl UE (leicht, mittel, schwer) nach Systemorganklasse und Preferred Term mit Assoziation zur Prüfsubstanz dar.</p> <p>Die Analyse der Sicherheit erfolgte anhand des SAS.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Alle primären und sekundären Endpunkte wurden nach Art des Eingriffs (leichte vs. schwere chirurgische Eingriffe) analysiert.

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		Die Teststärke der Studie ist jedoch nicht auf die statistische Analyse von Subgruppen ausgelegt. Daher werden die Ergebnisse aus Subgruppenanalysen nur deskriptiv dargestellt.
<b>Resultate</b>		
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
<b>13a</b>	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	Patientenzahl: N = 21 Anzahl Individuen: N = 19 (zwei Patienten wurden zweimal eingeschlossen) Studienabschluss gemäß Protokoll: N = 15 Anzahl Patienten im FAS: N = 15 Patienten unter Behandlung mit der Prüfsubstanz: N = 17 Anzahl leichter chirurgischer Eingriffe: N = 4 Anzahl schwerer chirurgischer Eingriffe: N = 11
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Screeningfehler: N = 1 Patienten mit laufenden Screeningverfahren: N = 3 Ausschluss aufgrund von UE: N = 1
<b>14</b>	Aufnahme/Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden/Patienten und der Nachbeobachtung	Studienbeginn (Aufnahme des ersten Patienten): 20.12.2013 Studienende (Entlassung des letzten Patienten): für Q4 2016 geplant Studiendauer: ca. 36 Monate
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Zum Zeitpunkt der Dossiererstellung war lediglich eine Interimsanalyse ohne Informationen zum Studienende verfügbar.
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		
AUC = Area under the curve; BU = Bethesda Units; C <sub>L</sub> = Clearance; DIC = Disseminierte intravasale Koagulopathie; dL = Deziliter; DMC = Datenkontrollkomitee (Data Monitoring Committee); ED = Expositionstage (Exposure Days); EKG = Elektrokardiographie; FAS = Full Analysis Set; GHEA = Global Hemostatic Efficacy Assesment; HBV = Hepatitis-B-Virus; HCV = Hepatitis-C-Virus; HIV = Humanes Immundefizienz-Virus; I.E. = Internationale Einheiten; i.v. = intravenös; IR = Wiederfindungsrate (incremental recovery); IU = International normierter Verhältnis (International Unit); mg = Milligramm; MRT = Magnetresonanztomographie; PEG = Polyethylenglycol; PEI = Paul-Ehrlich-Institut; PK = Pharmakokinetik; PP = Per Protocol Analysis Set; SAS = Safety Analysis Set; SUE = SUE = Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignisse; UE = Unerwünschte Ereignisse; V <sub>ss</sub> = Volume of Distribution at Steady-State		

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



Flow-Chart für Studie 261204

**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 4-73 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 261201 Pivotal (PROLONG-ATE)

**Studie: 261201 Pivotal (PROLONG-ATE)**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht 261201 Pivotal (3, 4)	A
Protokoll 2612201 Pivotal (20)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie ist eine multizentrische, offene, nicht randomisierte, nicht-kontrollierte Phase 2/3-Studie, in der zwei unterschiedliche Behandlungsregime eingesetzt wurden

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

Die zwei Arme (Prophylaxe und Bedarfsbehandlung) mit Rurioctocog alfa pegol verliefen zeitlich parallel

---

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:

---

Da die Studie nicht randomisiert war, ist davon auszugehen dass nicht alle prognostischen Faktoren gleich auf beide Gruppen verteilt sind

---

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

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja     unklar     nein

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

---

---

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

---

---

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

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Annualisierte Blutungsrate****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der nicht-kontrollierten Studie wurde nur ein Wirkstoff eingesetzt, und eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Armen nicht möglich

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

90,1% der zugewiesenen Patienten unter Prophylaxe und 100% der zugewiesenen Patienten unter Bedarfsbehandlung haben die Studie abgeschlossen

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Blutungskontrolle (Erfolgsrate)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der nicht-kontrollierten Studie wurde nur ein Wirkstoff eingesetzt, und eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Armen nicht möglich

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Die Analysepopulation entsprach der FAS-Population

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol bzw. von Blutprodukten****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist eine unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haemo-SYM-Instrument)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der nicht-kontrollierten Studie wurde nur ein Wirkstoff eingesetzt, und eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Armen nicht möglich

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

Im Prophylaxearm wurden nur 67,8% der zugeordneten Patienten ausgewertet, im Bedarfsarm wurden 64,7% der zugeordneten Patienten ausgewertet (vorher/nachher-Vergleich). Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

3

**Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität (SF-36)**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der nicht-kontrollierten Studie wurde nur ein Wirkstoff eingesetzt, und eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Armen nicht möglich

---

## 2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja     unklar     nein

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

---

Im Prophylaxearm wurden nur 80,2% der zugeordneten Patienten ausgewertet, im Bedarfsarm wurden 70,6% der zugeordneten Patienten ausgewertet (vorher/nachher-Vergleich). Fehlende Daten wurden nicht ersetzt.

---

## 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja     unklar     nein

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

## 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja     nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

3

### Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

#### 1. Verblindung der Endpunkterheber

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der nicht-kontrollierten Studie wurde nur ein Wirkstoff eingesetzt, und eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Armen nicht möglich

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

3

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

In der nicht-kontrollierten Studie wurde nur ein Wirkstoff eingesetzt, und eine Verblindung war aufgrund der unterschiedlichen Therapieregime in den beiden Armen nicht möglich

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

Tabelle 4-74 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie 261204 Surgery

**Studie: 261204 Surgery**

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht 261204 (8, 9)	A
Studienprotokoll 261204 (21)	B

**A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**

**Einstufung als randomisierte Studie**

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

Die Studie ist eine einarmige, multizentrische, offene, nicht randomisierte, nicht-kontrollierte Phase 3-Studie

---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**     **unklar**     **nein**

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

---

Die Studie ist einarmig und daher nicht kontrolliert

---

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:

\_\_\_\_\_  
Die Studie ist einarmig und daher nicht kontrolliert  
\_\_\_\_\_

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

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

ja       unklar       nein

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

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

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:****Endpunkt: Globale hämostatische Wirkung der Blutungsbehandlung (GHEA)****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist eine einarmige, unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Verbrauch von Rurioctocog alfa pegol bzw. von Blutprodukten****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist eine einarmige, unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Intraoperativer Blutverlust****1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist eine einarmige, unverblindete Studie

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja     unklar     nein

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

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja     unklar     nein

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

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja     nein

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

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig     hoch

Begründung für die Einstufung:

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse**

**1. Verblindung der Endpunkterheber**

ja     unklar     nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie ist eine unverblindete, einarmige Studie

---

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

---

---

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

---

---

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---

**Endpunkt: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

Die Studie ist eine einarmige, unverblindete Studie

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

ja       unklar       nein

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

---

---

**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**

ja       unklar       nein

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

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**

ja       nein

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

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

---