

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Emicizumab (Hemlibra®)

Roche Pharma AG

Modul 4 A

*Emicizumab als Routineprophylaxe bei schwerer
Hämophilie A*

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	12
Abkürzungsverzeichnis.....	13
4 Modul 4 – allgemeine Informationen.....	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	19
4.2.1 Fragestellung.....	19
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	20
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	23
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	23
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	24
4.2.3.3 Suche in Studienregistern.....	25
4.2.3.4 Selektion relevanter Studien.....	27
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	27
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	29
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	29
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	29
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	30
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	31
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	36
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	38
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	39
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	42
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	44
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	44
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	44
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	46
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern.....	48
4.3.1.1.4 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	48
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	49
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	50
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	56
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	57
4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT.....	57
4.3.1.3.1.1 ABR aller Blutungsepisoden – RCT.....	59
4.3.1.3.1.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – RCT.....	62
4.3.1.3.1.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – RCT.....	65

4.3.1.3.1.4	Gesundheitszustand – RCT	68
4.3.1.3.1.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT	71
4.3.1.3.1.6	Verträglichkeit – RCT	76
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	83
4.3.1.3.3	Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	84
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	87
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	87
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	87
4.3.2.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	87
4.3.2.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	88
4.3.2.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	90
4.3.2.1.1.4	Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche.....	91
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	92
4.3.2.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	92
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	100
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	100
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	103
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	104
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	104
4.3.2.2.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	104
4.3.2.2.1.2	Studien aus der bibliographischen Literaturrecherche	105
4.3.2.2.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	107
4.3.2.2.1.4	Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien (intraindividueller Vergleich).....	108
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	108
4.3.2.2.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	108
4.3.2.2.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	118
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	119
4.3.2.2.3.1	ABR aller Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich.....	123
4.3.2.2.3.2	ABR behandelter Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich	127
4.3.2.2.3.3	ABR von Gelenkblutungsepisoden – intraindividueller Vergleich	130
4.3.2.2.3.4	Gesundheitszustand – intraindividueller Vergleich.....	133
4.3.2.2.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividueller Vergleich	136
4.3.2.2.3.6	Verträglichkeit – intraindividueller Vergleich	142
4.3.2.2.3.7	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	147
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	152
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	152
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	152
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	153
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern	155

4.3.2.3.1.4	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit Emicizumab	156
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	157
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulation	157
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotential auf Studienebene	168
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	168
4.3.2.3.3.1	Annualisierte Blutungsrate (ABR) – weitere Untersuchungen	169
4.3.2.3.3.2	Annualisierte Blutungsrate behandelter Blutungsepisoden	172
4.3.2.3.3.3	Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen	176
4.3.2.3.3.4	Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen	179
4.3.2.3.3.5	Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen ..	182
4.3.2.3.3.6	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen	189
4.3.2.3.3.7	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	195
4.3.2.4	Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen	195
4.3.2.4.1	Ergebnisse nicht randomisierte vergleichende Studien (Intraindividueller Vergleich)	196
4.3.2.4.2	Ergebnisse weitere Untersuchungen – Deskriptive Darstellung HAVEN 3	198
4.3.2.4.3	Ergebnisse weitere Untersuchungen – HAVEN 4	200
4.3.2.4.4	Ergebnisse weitere Untersuchungen – HOHOEMI	202
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens	203
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	203
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß	206
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	212
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	213
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche	213
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen	213
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	213
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	214
4.6	Liste der eingeschlossenen Studien	215
4.7	Referenzliste	216
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		226
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern		245
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)		254
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern)		263
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		624
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		679
Anhang 4-G : Intraindividueller Vergleich – Auswertung Teilpopulation-37		704
Anhang 4-H : Einordnung Blutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien – Zusätzliche Darstellungen		713

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens	21
Tabelle 4-2: Übersicht Subgruppenanalysen (intraindividueller Vergleich)	40
Tabelle 4-3 Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen des intraindividuellen Vergleichs in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten	41
Tabelle 4-4: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Emicizumab.....	45
Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Emicizumab.....	45
Tabelle 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Emicizumab.....	48
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit Emicizumab.....	49
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Emicizumab	51
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Emicizumab	52
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Emicizumab	52
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Emicizumab	56
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Emicizumab	57
Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden	59
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR aller Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab.....	60
Tabelle 4-15: ABR aller Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab.....	61
Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden.....	62
Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab.....	63
Tabelle 4-18: ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab	64
Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden	65
Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden in RCT mit Emicizumab.....	66
Tabelle 4-21: ABR von Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab.....	67
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitszustand	68
Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS in RCT mit Emicizumab.....	68
Tabelle 4-24: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der HAVEN 3	69
Tabelle 4-25: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C _{Kontrolle})	70

Tabelle 4-26: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C _{Kontrolle}).....	70
Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	71
Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden in RCT mit Emicizumab.....	72
Tabelle 4-29 Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 3.....	73
Tabelle 4-30: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C _{Kontrolle})	74
Tabelle 4-31: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C _{Kontrolle})	75
Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit.....	76
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit Emicizumab.....	78
Tabelle 4-34: Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C _{Kontrolle}).....	79
Tabelle 4-35: Übersicht der aufgetretenen SUE aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C _{Kontrolle}).....	80
Tabelle 4-36: Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C _{Kontrolle}).....	81
Tabelle 4-37: Übersicht der aufgetretenen SUE aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C _{Kontrolle}).....	82
Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit Emicizumab	84
Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich.....	88
Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für den indirekten Vergleich.....	88
Tabelle 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für den indirekten Vergleich	91
Tabelle 4-42: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich	92
Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich.....	94
Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit FVIII zur Bedarfsbehandlung und Prophylaxe.....	96
Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Behandlungsgruppe – Studien für den indirekten Vergleich	97
Tabelle 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich	99
Tabelle 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	100

Tabelle 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	101
Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	101
Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	102
Tabelle 4-51: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	102
Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)	104
Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)	105
Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich).....	107
Tabelle 4-55: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich).....	108
Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)	109
Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich).....	111
Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)	112
Tabelle 4-59: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	118
Tabelle 4-60: Übersicht der Kritikpunkte und Erläuterungen zum aktuellen Verfahren.....	119
Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden	123
Tabelle 4-62: Verzerrungsaspekte für ABR aller Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich	124
Tabelle 4-63: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	125
Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden.....	127
Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für ABR behandelter Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich	127
Tabelle 4-66: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	128
Tabelle 4-67: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	129
Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden	130
Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für ABR von Gelenkblutungsepisoden – intraindividueller Vergleich	131

Tabelle 4-70: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	132
Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand	133
Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für Gesundheitszustand – intraindividueller Vergleich ..	133
Tabelle 4-73: EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der NIS und der HAVEN 3 (Teilpopulation-22)	134
Tabelle 4-74: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	135
Tabelle 4-75: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Teilpopulation-22)	135
Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	136
Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividueller Vergleich	137
Tabelle 4-78: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der NIS und der HAVEN 3 (Teilpopulation-22)	138
Tabelle 4-79: Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22).....	138
Tabelle 4-80: Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 5 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22).....	139
Tabelle 4-81: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haem-A-QoL Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22).....	140
Tabelle 4-82: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haemo-QoL-SF Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	141
Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit	142
Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für Verträglichkeit – intraindividueller Vergleich	144
Tabelle 4-85: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	145
Tabelle 4-86: Übersicht der aufgetretenen SUE aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	146
Tabelle 4-87: Anzahl geplanter Interaktionstests.....	147
Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	148
Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	149
Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für ABR Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)	150
Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Erwachsene) aus intraindividuellem Vergleich (Haem-A-QoL Dimension „Behandlung“) (Teilpopulation-22)	151

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Verträglichkeit (UE) aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22).....	151
Tabelle 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Emicizumab	152
Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Emicizumab.....	153
Tabelle 4-95: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Emicizumab	155
Tabelle 4-96: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Emicizumab.....	156
Tabelle 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Emicizumab	158
Tabelle 4-98: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab.....	160
Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	160
Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4).....	161
Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)	162
Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen	168
Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen.....	169
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab	170
Tabelle 4-105: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	171
Tabelle 4-106: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4).....	171
Tabelle 4-107: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)	171
Tabelle 4-108: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen.....	172
Tabelle 4-109: Verzerrungsaspekte für ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab	173
Tabelle 4-110: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	174
Tabelle 4-111: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4).....	174
Tabelle 4-112: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)	175

Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen.....	176
Tabelle 4-114: Verzerrungsaspekte für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab	177
Tabelle 4-115: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	177
Tabelle 4-116: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)	178
Tabelle 4-117: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)	178
Tabelle 4-118: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen.....	179
Tabelle 4-119: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesundheitszustand aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab	179
Tabelle 4-120: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der HAVEN 3	180
Tabelle 4-121: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der HAVEN 4	180
Tabelle 4-122: Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)	181
Tabelle 4-123: Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weitere Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4).....	181
Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen.....	182
Tabelle 4-125: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab	182
Tabelle 4-126: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 3... 184	
Tabelle 4-127: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 4... 184	
Tabelle 4-128: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Sub-scores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	185
Tabelle 4-129: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Sub-scores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	186
Tabelle 4-130: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Sub-scores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4).....	187
Tabelle 4-131: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Sub-scores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)	188
Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit – weitere Untersuchungen.....	189
Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab	189

Tabelle 4-134: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	190
Tabelle 4-135: Übersicht der aufgetretenen SUE in HAVEN 3 (deskriptive Darstellung) ...	191
Tabelle 4-136: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)	193
Tabelle 4-137: Übersicht der aufgetretenen SUE in HAVEN 4 (deskriptive Darstellung) ...	193
Tabelle 4-138: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)	194
Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse aus intraindividuellem Vergleich	196
Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (deskriptive Darstellung HAVEN 3).....	198
Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (HAVEN 4).....	200
Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (HOHOEMI)	202
Tabelle 4-143: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit FVIII-Präparaten (Teilpopulation-22).....	210
Tabelle 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	212
Tabelle 4-145: Liste der eingeschlossenen Studien	215
Tabelle 4-146: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT	246
Tabelle 4-147: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT	246
Tabelle 4-148: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT	247
Tabelle 4-149: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT	247
Tabelle 4-150: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT für indirekte Vergleiche	250
Tabelle 4-151: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT für indirekte Vergleiche	250
Tabelle 4-152: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT für indirekte Vergleiche	251
Tabelle 4-153: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT für indirekte Vergleiche	252
Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 3 (BH30071)..	625
Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 4 (BO39182)..	642
Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BH29768.....	659
Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HOHOEMI (JO39881) ..	668
Tabelle 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAVEN 3 (BH30071).....	680
Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den intraindividuellen Vergleich	692
Tabelle 4-160: Studienpopulation – Intraindividueller Vergleich; Teilpopulation-37	704

Tabelle 4-161: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	706
Tabelle 4-162: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	706
Tabelle 4-163: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	707
Tabelle 4-164: EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der NIS und der HAVEN 3 (Teilpopulation-37)	708
Tabelle 4-165: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	708
Tabelle 4-166: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF (Teilpopulation-37).....	709
Tabelle 4-167: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der MIDs für Haem-A-QoL-Gemamtscore und Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	709
Tabelle 4-168: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der MIDs für Haemo-QoL-SF-Gemamtscore und Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	710
Tabelle 4-169: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	711
Tabelle 4-170: Übersicht der aufgetretenen SUE aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)	712

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Emicizumab	47
Abbildung 4-2: Übersicht Studiendesign HAVEN 3 (BH30071)	54
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für den indirekten Vergleich	90
Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für einen intraindividuellen Vergleich	106
Abbildung 4-5: Übersicht Patientenselektion für den intraindividuellen Vergleich NIS vs. HAVEN 3	115
Abbildung 4-6: Übersicht Studiendesign NIS (BH29768)	117
Abbildung 4-7: Behandelte Blutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien	121
Abbildung 4-8: Gelenkblutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien	122
Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Emicizumab	154
Abbildung 4-10: Übersicht Studiendesign HAVEN 4 (BO39182)	165
Abbildung 4-11: Übersicht Studiendesign HOHOEMI	167
Abbildung 4-12: Behandelte Blutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien ...	208
Abbildung 4-13: Gelenkblutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien	209
Abbildung 4-14: Behandelte Blutungen nach Größe der Studie – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien	713
Abbildung 4-15: Gelenkblutungen nach Größe der Studie – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien	714
Abbildung 4-16: Behandelte Blutungen nach Jahr des Studienbeginns – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien	715
Abbildung 4-17: Gelenkblutungen nach Jahr des Studienbeginns – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien	716

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AEGT	Adverse Event Grouped Terms
AESI	Adverse Events of Special Interest
ALT	Alanin-Aminotransferase
ARR	Absolute Risikoreduktion
AST	Aspartat-Aminotransferase
BE	Bethesda-Einheit
BMQ	Bleed & Medication Questionnaire
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D-5L	European Quality of Life Questionnaire – 5 Dimensions 5 Level
EMA	European Medicines Agency
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FDA	Food and Drug Administration
FVIII	Gerinnungsfaktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HLT	High Level Term
ICH E6	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use, Good Clinical Practice
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
I.E.	Internationale Einheiten
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISTH	International Society on Thrombosis and Hemostasis
ITT	Intention-to-treat

IxRS	Interactive-Response-System
KG	Körpergewicht
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MID	Kleinster relevanter Unterschied (Minimal Important Difference)
MTC	Mixed Treatment Comparison
n.a.	Nicht anwendbar
NIS	Nicht-interventionelle Studie
OR	Odds Ratio
PT	Preferred Term
pU	Pharmazeutischer Unternehmer
QW	Einmal wöchentlich
Q2W	Zweiwöchentlich
RCT	Randomized Controlled Trial
RR	Relatives Risiko
rRR	Reversiertes relatives Risiko
SAP	Statistischer Analyseplan
SAS	Statistical Analysis Software
SD	Standardabweichung
SF	Short Form
SGB	Sozialgesetzbuch
SSC	Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse
TE	Thromboembolisches Ereignis
TMA	Thrombotische Mikroangiopathie
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschte Ereignisse

ULN	Upper Limit of Normal
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WFH	World Federation of Haemophilia
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

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

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

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

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

Fragestellung

Hat Emicizumab im Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A (hereditärer Faktor VIII (FVIII)-Mangel, FVIII-Restaktivität < 1 %) bei Patienten ohne FVIII-Hemmkörper im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie einen Zusatznutzen bei patientenrelevanten Endpunkten?

Datenquellen

Die Fragestellung wird anhand eines prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleichs zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und der im deutschen Versorgungsalltag als Standardtherapie angesehenen Prophylaxe mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten beantwortet. In diesen Vergleich wurden jugendliche und erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie im Alter von ≥ 12 Jahren eingeschlossen, die an der nicht-interventionellen Studie (NIS) BH29768 teilnahmen und anschließend in der HAVEN 3 (BH30071) mit Emicizumab behandelt wurden (Abschnitt 4.3.2.2). Voraussetzung für den Einschluss in den intraindividuellen Vergleich waren: zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII, mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Um die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz für Emicizumab im Anwendungsgebiet schwere Hämophilie A aufzuzeigen, werden die Ergebnisse des randomisierten kontrollierten Teils der HAVEN 3 (Abschnitt 4.3.1) sowie alle weiteren, in der HAVEN 3 erhobenen Daten und die Ergebnisse der HAVEN 4 (BO39182) und der HOHOEMI (JO39881) (Abschnitt 4.3.2.3) dargestellt.

- Bei der HAVEN 4 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie zur Untersuchung eines vierwöchentlichen Dosierungsintervalls von Emicizumab.
- Die HOHOEMI ist eine einarmige, offene Studie zur Untersuchung eines zwei- und vierwöchentlichen Dosierungsintervalls von Emicizumab bei Kindern < 12 Jahre mit schwerer Hämophilie A.

Da diese Daten nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden, erfolgt die Darstellung der Ergebnisse in Abschnitt 4.3.1 und 4.3.2.3 rein deskriptiv. Sensitivitätsanalysen wurden nicht durchgeführt.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Für die oben beschriebenen Vergleiche bzw. deskriptiven Darstellungen wurden der Dossiervorlage entsprechend für jedes Kapitel (randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT), indirekter Vergleich, nicht randomisierte vergleichende Studien, weitere Untersuchungen) separate Kriterien zum Einschluss von Studien definiert. Relevante Studien mussten im Hinblick auf die Patientenpopulation der Zulassung von Emicizumab entsprechen. Der Zusatznutzen von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern

wurde in einem anderen Verfahren diskutiert (1). Daher werden im vorliegenden Dossier ausschließlich Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper eingeschlossen (FVIII-Restaktivität < 1 %). Für die Nutzenbewertung wurden Studien herangezogen, die mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt (Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Verträglichkeit) untersuchten. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien ist in Abschnitt 4.2.2 dargestellt.

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

Die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials der eingeschlossenen Studien wurde entsprechend der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) anhand der Studienberichte und Vollpublikationen der Studien vorgenommen (2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Emicizumab hat im Vergleich zu einer Prophylaxe mit FVIII-Präparaten

- einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Reduktion jeglicher spontanen oder traumatischen Blutungsereignisse.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen wurde über einen prospektiven, intraindividuellen Vergleich demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird mit einem Anhaltspunkt eingeschätzt. Im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe zeigt Emicizumab **beträchtliche Effekte bei der Reduktion jeglicher** Blutungsrate. Aufgrund der geringen Fallzahl wird über alle Domänen hinweg das Ausmaß des Zusatznutzens als **nicht quantifizierbar** eingestuft.

4.2 Methodik

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

4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Emicizumab als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten?

Um den Zusatznutzen von Emicizumab gegenüber einer Prophylaxe mit FVIII-Präparaten darzustellen, wurde für das vorliegende Dossier ein intraindividueller Vergleich herangezogen. In diesen prospektiv geplanten Vergleich wurden jugendliche und erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A im Alter von ≥ 12 Jahren eingeschlossen, die an der NIS (BH29768) teilnahmen und anschließend in der HAVEN 3 (BH30071) mit Emicizumab behandelt wurden (Abschnitt 4.3.2.2). Voraussetzung für den Einschluss in den intraindividuellen Vergleich waren: zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII, mindestens 80%ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Patientenpopulation

Im vorliegenden Dossier werden für die Bewertung ausschließlich Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper betrachtet. Eine Bewertung von Emicizumab bei

Patienten mit Hämophilie A, bei denen es im Laufe der Erkrankung zu einer Entwicklung von Hemmkörpern gegen FVIII gekommen ist, wurde in einem separaten Verfahren (2018-04-01-D-348) vorgenommen (1).

Intervention

Die zu bewertende Intervention ist Emicizumab nach Maßgabe der Fachinformation (3).

Vergleichstherapie

Vom G-BA wurde im Rahmen des Beratungsgespräches vom 16. März 2016 eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten als zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) bestimmt (4).

Patientenrelevante Endpunkte

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

- Mortalität
- Morbidität
 - Annualisierte Blutungsrate (ABR) aller Blutungsepisoden
 - ABR behandelter Blutungsepisoden
 - ABR von Gelenkblutungsepisoden
 - Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF)
- Verträglichkeit

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

Studientyp

Die Darstellung des Zusatznutzens gegenüber der Prophylaxe mit FVIII-Präparaten erfolgt auf Basis eines prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleichs von Patienten aus der HAVEN 3 (BH30071), die bereits zuvor in der NIS (BH29768) beobachtet wurden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

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

Studienregister erfolgen, während ein Kongressabstract allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

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

Tabelle 4-1 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiauswahl der einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung. Die Verletzung eines der Einschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens

Direkt vergleichende Studien (RCT)	Indirekter Vergleich	Nicht randomisierte vergleichende Studien	Weitere Untersuchungen
Patientenpopulation			
E1/A1: Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel; FVIII-Restaktivität < 1 %); dabei müssen mind. 80 % der Studienpopulation dieser entsprechen			
Intervention			
E2/A2: Routineprophylaxe mit Emicizumab zur Vermeidung von Blutungen oder Reduktion von Blutungsepisoden	E2/A2: Routineprophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten	E2/A2: Umstellung einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten auf eine Routineprophylaxe mit Emicizumab	E2/A2: Routineprophylaxe mit Emicizumab
Vergleichstherapie/Brückenkompator			
E3/A3: Routineprophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten	E3/A3: Bedarfsbehandlung mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten	E3/A3: Routineprophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten	Keine Einschränkung
Endpunkte (E4/A4)			(E3/A3)
Patientenrelevante Endpunkte im Rahmen von • Mortalität, • Morbidität (z. B. ABR, Gesundheitszustand), • Verträglichkeit und • gesundheitsbezogene Lebensqualität.			
Studientyp (E5/A5)		(E5/A5)	(E4/A4)
Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCTs)		Prospektiv geplante Studie; keine weiteren Einschränkungen	
Studiendauer (E6/A6)		(E6/A6)	(E5/A5)
Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten			
Publikationstyp (E7/A7)		(E7/A7)	(E6/A6)
Vollpublikation, Studienbericht oder ausreichende Information aus einem Studienregister			

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien:

Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die Patientenpopulation Patienten, die an schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1%) leiden (3). Da eine Bewertung von Emicizumab bei Patienten mit FVIII-Hemmkörpern bereits in einem separaten Verfahren (2018-04-01-D-348) durchgeführt wurde (1), beschränkt sich dieses Nutzendossier ausschließlich auf das Patientenkollektiv ohne FVIII-Hemmkörper. Eine Alterseinschränkung liegt nicht vor. Die Patientenpopulation wurde für alle durchgeführten systematischen Recherchen gleichermaßen definiert.

Intervention

- RCT: Die zu prüfende Intervention ist Emicizumab (Hemlibra®) als Routineprophylaxe zur Vermeidung und Reduktion von Blutungsereignissen (gemäß Zulassung). Emicizumab ist als Langzeit-Prophylaxe vorgesehen (3).
- Indirekter Vergleich: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention entspricht der vom G-BA bestimmten ZVT bei Patienten mit Hämophilie A. Diese umfasst alle als Routineprophylaxe verabreichten plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparate.
- Nicht randomisierte vergleichende Studien: Die im Einschlusskriterium E2 definierte Intervention umfasst Emicizumab als Routineprophylaxe nachfolgend auf eine Routineprophylaxe mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten.
- Weitere Untersuchungen: Um die deskriptive Analyse aller Patienten der Zielpopulation, die bisher mit Emicizumab in der zugelassenen Dosis im Rahmen von Studien untersucht wurden, zu ermöglichen, wurde die Recherche auf Emicizumab als Intervention eingeschränkt.

Vergleichstherapie/Brückenkompator

- RCT und nicht randomisierte vergleichende Studien: Die im Einschlusskriterium E3 definierte Vergleichstherapie umfasst die vom G-BA bestimmte ZVT (4) – eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten.
- Indirekter Vergleich: Für einen indirekten Vergleich zwischen Emicizumab und der vom G-BA festgelegten ZVT wurde die in der pivotalen Zulassungsstudie (HAVEN 3, BH30071) gewählte Vergleichstherapie (Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) als Brückenkompator der beiden zu vergleichenden Interventionen (Emicizumab vs. Routineprophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten) herangezogen.
- Weitere Untersuchungen: hier wurde keine Einschränkung vorgenommen

Endpunkte

Gemäß der VerfO besteht der Nutzen eines Arzneimittels in den patientenrelevanten therapeutischen Effekten, insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustands, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen und der Verbesserung der Lebensqualität. Der

Zusatznutzen eines Arzneimittels ist ein Nutzen, der qualitativ oder quantitativ höher ist als der Nutzen, den die ZVT aufweist (2). Entsprechend werden die Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens den Dimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit zugeordnet. Studien, die für die Nutzenbewertung im Rahmen des vorliegenden Dossiers relevant sind, müssen mindestens einen patientenrelevanten Endpunkt in einer der Dimensionen untersuchen.

Studientyp

- RCT und indirekter Vergleich: Randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichten von RCTs haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 Verfo) (2). Daher wurden ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps eingeschlossen.
- Nicht randomisierte vergleichende Studien und weitere Untersuchungen: hier wurde eine Einschränkung auf prospektive Studien vorgenommen.

Studiendauer

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

Publikationstyp

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

4.2.3 Informationsbeschaffung

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

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden

(Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und □ jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

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

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

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

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

- MEDLINE®
- EMBASE®

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

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

- Anwendungsgebiet/Indikation (schwere Hämophilie A mit FVIII-Restaktivität < 1 %)
- Intervention (Wirkstoff, Handelsname und alle weiteren bekannten Synonyme aus der Wirkstoffentwicklung)
- Vergleichstherapie (plasmatische/rekombinante FVIII-Präparate)
- Studientyp (RCT). Für die Einschränkung auf den Studientyp wurde in den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® ein validierter Filter verwendet, welcher an die Syntax des verwendeten Datenbankhosts ProQuest® Dialog® angepasst wurde (6). Bei der Datenbankabfrage von CENTRAL wurde auf die Anwendung von Filtern verzichtet.

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

Direkt vergleichende Studien (RCT)

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

Indirekter Vergleich basierend auf RCTs

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

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Zur Identifikation von nicht randomisierten vergleichenden Studien von Emicizumab mit der vom G-BA vorgegebenen ZVT wurden die Suchblöcke Indikation, Intervention und Vergleichstherapie verwendet. Die Blöcke Intervention und Vergleichstherapie wurden dabei mit „AND“ verknüpft. In den Datenbanken MEDLINE® und EMBASE® wurde die Suche zusätzlich durch einen Suchblock zur „Prophylaxe“ eingeschränkt.

Weitere Untersuchungen

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen von Emicizumab wurde der Suchblock Intervention verwendet. Die jeweilige Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu), Klinische Prüfungen PharmNet.Bund (<http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.htm>) sowie über das International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO: <http://apps.who.int/trialsearch/>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern anderer pharmazeutischer 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.

Direkt vergleichende Studien (RCT)

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

Die Suchstrategie für die einzelnen Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Indirekter Vergleich und nicht randomisierte vergleichende Studien

Für die Durchführung eines adjustierten indirekten Vergleichs und für nicht randomisierte vergleichende Studien wurde eine Suche in den oben genannten Studienregistern durchgeführt. In den Studienregistern wurde die Indikation gesucht (ohne Eingrenzung nach Schweregrad). Dieses Vorgehen entspricht der vorgegebenen Methodik des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (7). Alle relevanten Begriffe und Synonyme zur Indikation (Hämophilie A) wurden einzeln gesucht und anschließend die einzelnen Resultate je nach Gegebenheiten des Studienregisters entweder durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert oder separat pro Suchbegriff heruntergeladen. Weitere Einschränkungen wurden nicht vorgenommen.

Die jeweilige Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Weitere Untersuchungen

Die Suche nach weiteren Untersuchungen mit Emicizumab wurde analog zur Recherche nach RCTs mit Emicizumab durchgeführt. Es erfolgte eine Einschränkung auf das zu bewertende Arzneimittel ohne Zusatz der Indikation.

Die Suchstrategie ist in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Selektion relevanter Studien

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

Die Auswahl der Treffer der systematischen Literaturrecherchen erfolgte analog dem Standardvorgehen in folgenden Schritten: nach Entfernung der Duplikate wurden die identifizierten Studien zunächst anhand ihres Titels und sofern vorhanden ihres Abstracts hinsichtlich ihrer Relevanz für die Bewertung basierend auf der in 4.2.2 definierten Kriterien untersucht. Treffer, die eindeutig ein oder mehrere Einschlusskriterien verletzten, wurden im ersten Selektionsschritt ausgeschlossen (Vorselektion). Bei den verbleibenden Treffern wurde der Volltext anhand der Einschlusskriterien hinsichtlich seiner Relevanz bewertet. Für Treffer, die im Rahmen der Volltextsichtung ausgeschlossen wurden, wurde der entsprechende Grund dokumentiert. Die Selektion der relevanten Studien wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Diskrepanzen im Einschlussverfahren wurden im Konsens gelöst. Bei der Suche in Studienregistern wurde jeder Registereintrag ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern beurteilt und ein Konsens gefunden.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert

werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

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

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)¹. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-² bzw. STROBE-Statements³ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

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

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

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

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

² Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. Am J Publ Health 2004; 94(3): 361-366.

³ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. Ann Intern Med 2007; 147(8): 573-577.

Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

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

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Gemäß den definierten Ein- und Ausschlusskriterien für die Selektion relevanter Studien (siehe Abschnitt 4.2.2) umfasst die Studienpopulation im Anwendungsgebiet Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %). Bei der systematischen bibliografischen Literaturrecherche nach RCT wurde die pivotale Zulassungsstudie HAVEN 3 (BH30071) identifiziert.

Folgende therapierelevante Baseline-Patientencharakteristika wurden in der HAVEN 3 erhoben und werden entsprechend den oben beschriebenen Vorgaben im Dossier dargestellt:

- Demographische Charakteristika
 - Geschlecht
 - Alter
 - Rasse / Ethnie
 - Gewicht
- Krankheitsspezifische Charakteristika
 - Dokumentation der episodischen oder prophylaktischen Therapie mit FVIII-Präparaten in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn
 - Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn
 - Zielgelenke vor Studienbeginn

Indirekter Vergleich

Basierend auf den prä-definierten Ein- und Ausschlusskriterien wurde eine Studie identifiziert, die potentiell für einen indirekten Vergleich in Frage kam. Die Patientencharakteristika wurden – sofern verfügbar – analog zu den direkt vergleichenden Studien dargestellt. Aufgrund mangelnder Vergleichbarkeit wurde von der Durchführung eines indirekten Vergleichs abgesehen.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Als nicht randomisierte vergleichende Studie wird ein prospektiv geplanter intraindividueller Vergleich dargestellt. Die Patientencharakteristika sind analog zu der randomisiert kontrollierten Studie HAVEN 3 abgebildet.

Weitere Untersuchungen

Unter weitere Untersuchungen werden einzelne, nicht randomisierte Studienarme der HAVEN 3 sowie die einarmige Studie HAVEN 4 deskriptiv beschrieben. Die Patientencharakteristika werden analog zu der randomisiert kontrollierten Studie HAVEN 3 dargestellt.

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Im vorliegenden Dossier werden die dargestellten Endpunkte bezüglich ihrer Patientenrelevanz sowie, falls erforderlich, ihrer Validität beschrieben und bewertet. Die Endpunkte wurden im IQWiG Rapid Report zur Therapie von Patienten mit Hämophilie als patientenrelevant beschrieben (8). Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt:

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

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

Mortalität

Die Mortalität ist in diesem Anwendungsgebiet kein separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie. Das Auftreten von Todesfällen wurde im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt.

Morbidität

Die Untersuchung der Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte ABR sowie des Gesundheitszustands.

Annualisierte Blutungsraten

Patienten mit schwerer Hämophilie A leiden aufgrund eines Mangels an FVIII (FVIII-Restaktivität < 1 %) unter einer erhöhten Blutungsneigung. Blutungen jeglicher Art können bei Hämophilie A-Patienten aufgrund der gestörten Blutgerinnung zu Komplikationen führen, die auch lebensgefährlich sein können. Neben den akut auftretenden starken Schmerzen und der eingeschränkten Bewegungsfähigkeit führen wiederholte Einblutungen in Gelenke zu chronischen Schmerzen und dauerhaften Funktionsverlust der betroffenen Gelenke (9).

Daher wird eine Reduktion der Blutungsrate als direktes Maß zur Untersuchung der klinischen Wirksamkeit von hämostatischen Präparaten betrachtet. Bestätigt wird dies in der Querschnitts-Leitlinie der Bundesärztekammer, der Leitlinie der World Federation of Haemophilia (WFH) und der Leitlinie zur klinischen Prüfung rekombinant-hergestellter und aus menschlichem Plasma gewonnener FVIII-Produkte der EMA (5, 10, 11).

Die Patientenrelevanz einer signifikanten Reduktion der Blutungsrate wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 16.03.2016 bestätigt und auch das IQWiG stuft schwere Blutungen im Rapid Report zur Hämophilie A als patientenrelevanten Endpunkt ein (4, 8).

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

- Alle Blutungen
- Behandelte Blutungen
- Gelenkblutungen

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

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

Die Bewertung des Endpunktes ABR basiert für die Hauptanalyse auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell. Eine Übersicht der Sensitivitätsanalysen pro Endpunkt ist in Abschnitt 4.2.5.4 abgebildet.

Gesundheitszustand

Der Erhalt des Gesundheitszustands gilt als patientenrelevantes Therapieziel (2).

In der pivotalen Zulassungsstudie HAVEN 3 sowie der NIS (BH29768) und der HAVEN 4 (BO39182) wird der allgemeine Gesundheitszustand anhand der akzeptierten und validierten EQ-5D-visuellen Analogskala (VAS) beurteilt. Nach Pickard et al. 2007 liegt ab einem Wert von sieben bis 10 Punkten eine klinisch bedeutsame Veränderung vor (12). Diese

Schwellenwerte (MID, kleinster relevanter Unterschied; Minimal Important Difference) wurden bereits in früheren Verfahren vom G-BA akzeptiert (13, 14).

Die Bewertung des Endpunktes Gesundheitszustand beruht für die Hauptanalyse auf dem Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte. Die entsprechenden Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen sind in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt als patienten-relevanter Endpunkt (4, 7, 8).

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einem Alter von ≥ 18 Jahren erfolgte in HAVEN 3 (BH30071), der NIS (BH29768) und HAVEN 4 (BO39182) durch die etablierten Hämophilie-spezifischen Lebensqualitätsfragebögen Haem-A-QoL (für Erwachsene) sowie Haemo-QoL-Short Form (SF) (Jugendliche im Alter von 12 bis 17). Beide Fragebögen wurden validiert und werden vom G-BA akzeptiert (4, 15–17). Für den Gesamtscore und die Subscores zu den einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF liegen validierte Schwellenwerte vor, die in der Operationalisierung des Endpunkts dargelegt sind (18, 19).

Die Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität basiert auf folgenden Hauptanalysen:

- Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten (Alter: ≥ 18 Jahre) mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 10 Punkte
- Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Anteil Patienten (Alter: 12 – 17 Jahre) mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 5 Punkte

Die entsprechenden Sensitivitäts- bzw. ergänzenden Analysen sind in Abschnitt 4.2.5.4 dargestellt.

Verträglichkeit

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

Generelle Verträglichkeit:

- Patienten mit UE
- Patienten mit UE Grad 3 und 4 (WHO Toxicity Grading Scale)
- Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Patienten mit SUE mit Todesfolge
- Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Weitere Untersuchungen der Verträglichkeit:

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

Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

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

Folgende AESI wurden im Protokoll der HAVEN 3 und HAVEN 4 definiert:

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

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

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

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene

Für die im vorliegenden Dossier dargestellten Analysen der Wirksamkeitsendpunkte des intraindividuellen Vergleichs wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Das übliche „Intention-to-Treat“ (ITT)-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen: Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3, zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII, mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

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

Die Ergebnisse werden durch einen geeigneten Effektschätzer, das zugehörige zweiseitige 95 % Konfidenzintervall (KI) und p-Werte dargestellt.

Die statistischen Auswertungen wurden mit SAS[®] durchgeführt.

Analyse von Zähldaten

Die ABR wurde mit einem negativ-binomialen Regressionsmodell analysiert. Zielvariable war die Anzahl der im Protokoll definierten Blutungen. Um die unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die log-transformierte individuelle Beobachtungszeit (Tag des Studieneinschlusses bis Tag der letzten Visite oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen.

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

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

Analyse binärer Endpunkte

Unabhängige Beobachtungen

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

In Anlehnung an das IQWiG Methodenpapier (7) wurde beim Auftreten von Nullzellen der Korrekturwert von 0,5 zu jeder Zellohäufigkeit der entsprechenden Vierfeldertafel addiert (20). Dies wurde nur durchgeführt, wenn mindestens zehn Ereignisse in einer der beiden

Vergleichsarme oder Subgruppen aufgetreten waren. Die inhaltliche und statistische Interpretation basiert in allen Fällen auf dem relativen Risiko. Der p-Wert wird für das relative Risiko angegeben. Zudem werden in den Fällen von relativen Risiken > 1 und statistisch signifikanten Ergebnissen zusätzlich noch reversierte relative Risiken dargestellt, um den Bewertern den Transfer zu den vom IQWiG definierten Schwellenwerten zu ermöglichen.

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

Gepaarte Stichproben (Messwiederholungen)

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

Analyse metrisch-skaliertter Endpunkte

Für metrisch-skalierte Endpunkte wurden für alle Visiten die Mittelwerte und die zugehörigen 95 % KI berechnet.

Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

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

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

Methodik der Interaktionstestberechnung in Subgruppenanalysen

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

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse

nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten⁴ 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 verwendet⁵ 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 Heterogenität⁶ erfolgen. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam, soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

Für den unter 4.3.2.2 dargestellten intraindividuellen Vergleich wurde zur Einordnung der in der NIS (BH29768) berichteten Blutungsraten in den Kontext eines interventionellen Studiensettings eine Meta-Analyse auf Basis aggregierter Daten durchgeführt. Dafür wurde eine zusätzliche systematische bibliographische Literaturrecherche sowie systematische Suche

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

⁵ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

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

in Studienregistern durchgeführt. Die Suchstrategien, Selektionskriterien, Methodik und Ergebnisse liegen als separater Bericht als Referenz bei (21).

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.

Zur Überprüfung der Robustheit der Ergebnisse des prospektiven intraindividuellen Vergleichs wurden auf der Basis patientenrelevanter Daten aus den im Dossier dargestellten Studien bzw. Vergleichen Sensitivitätsanalysen bzw. ergänzende Analysen durchgeführt. Für alle übrigen Vergleiche (RCT, weitere Untersuchungen) wurden keine zusätzlichen Analysen durchgeführt.

Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene Analyse aller behandelten Blutungsepisoden

Als ergänzende Analyse der behandelten Blutungsepisoden werden zusätzlich die folgenden Blutungsereignisse dargestellt:

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

Analyse aller behandelten Gelenkblutungsepisoden

Als ergänzende Analyse der behandelten Gelenkblutungsepisoden werden zusätzlich die behandelten Zielgelenkblutungsepisoden dargestellt.

Analyse Gesundheitszustand

Als Sensitivitätsanalyse wurde die von Pickard et al. definierte MID von 7 Punkten als Responsekriterium verwendet und damit der Anteil der Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte berechnet (12).

Analyse Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Analyse Verträglichkeit

Es wurden keine Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

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

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

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen.

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

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalyse für den intraindividuellen Vergleich ist in Tabelle 4-2 dargestellt. Für eine belastbare Analyse über mögliche Unterschiede der Behandlungseffekte bei verschiedenen Subgruppen muss eine ausreichend hohe Patientenzahl vorhanden sein. Daher werden, wie in den Allgemeinen Methoden des IQWiG (7) empfohlen, Ergebnisse von Subgruppenanalysen nur dann dargestellt, wenn jede Subgruppe mindestens

zehn Personen umfasst bzw. bei binären Daten mindestens zehn Ereignisse in einer der Subgruppen aufgetreten sind. Subgruppen, die diese Kriterien nicht erfüllen, wurden soweit möglich rekategorisiert.

Tabelle 4-2: Übersicht Subgruppenanalysen (intraindividueller Vergleich)

Geplante Subgruppen	Zusammengefasste Subgruppen	Nicht dargestellte Subgruppen
- Rasse/Ethnie: asiatisch, afroamerikanisch, kaukasisch, andere - Alter 1: $< 18, \geq 18$ Jahre - Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt: $< 9, \geq 9$ - Region: Asien, USA, Westeuropa, andere - Geschlecht: Männlich, Weiblich	- Rasse/Ethnie: kaukasisch, andere, (unbekannt) - Region: Westeuropa, andere	- Alter 2: $< 65, \geq 65$ Jahre - Geschlecht: Männlich, Weiblich - Anzahl Zielgelenkblutungen: keine, mindestens eine

Für den prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleich wurden zwei Studien herangezogen, die NIS (BH29768) sowie die HAVEN 3 (BH30071). In der NIS (BH29768) erhielten Patienten eine FVIII-Prophylaxe, Patienten in der HAVEN 3 wurden mit einer Emicizumab-Prophylaxe behandelt. In der NIS (BH29768) waren im Beobachtungsplan keine Subgruppen präspezifiziert. Daher wurden alle Subgruppen, welche für die HAVEN 3 präspezifiziert und in der NIS (BH29768) erhoben wurden, analysiert.

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

In der NIS (BH29768) war kein Patient älter als 65 Jahre, daher wurde keine Subgruppenanalysen nach Alter 2 ($< 65, \geq 65$ Jahre) durchgeführt. Zielgelenkblutungen wurden in der NIS (BH29768) zu Studieneintritt nicht erfasst, somit wurde keine Subgruppenanalyse nach Zielgelenkblutungen ($< 1, \geq 1$) durchgeführt.

Aufgrund der geringen Fallzahl asiatischer und afroamerikanischer Patienten wurden die Subgruppen Rasse/Ethnie (kaukasisch (n = 15), asiatisch (n = 6), unbekannt (n=1)) und Region (Asien (n = 6), USA (n = 4), Europa (n = 11), andere (n = 1)) rekategorisiert.

Die deskriptive Darstellung (Arm A, Arm B, Arm C_{Emi}, Arm D (HAVEN 3) und HAVEN 4) sowie die dargestellte RCT sind ergänzende Analysen. Für die Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

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

Zentren: Bei einem hohen Anteil an Zentren mit wenigen Patienten kommt es häufig zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Zudem können Zentren zum Teil sehr heterogen sein (niedergelassener Arzt vs. große Klinik mit vielen unterschiedlichen Prüfarzten) und daher nicht als gleichwertig betrachtet werden (22, 23).

Länder: Bei einem hohen Anteil kleiner Länder (d. h. mit wenigen Patienten) kommt es häufig zu zufälligen bzw. wenig belastbaren Effekten. Der Anteil der Patienten, die in einzelnen Ländern rekrutiert werden, hängt von der Rekrutierungsgeschwindigkeit und der Anzahl der teilnehmenden Zentren ab, sodass in internationalen Studien aus einzelnen Ländern meist nur sehr wenige Patienten vertreten sind (22, 23).

Speziell in Studien mit Zentren, die erwartungsgemäß überwiegend wenige Patienten aufweisen, sollte ein „Pooling“ von Zentren präspezifiziert werden und verblindet erfolgen. Im vorliegenden Dossier wurde ein Pooling auf Ebene der geografischen Region (Europa, andere) durchgeführt. Es waren ausschließlich kleine Zentren mit weniger als zehn Patienten beteiligt (vgl. Tabelle 4-3).

Tabelle 4-3 Anzahl von Zentren, Ländern und Regionen des intraindividuellen Vergleichs in den Kategorien gesamt, < 10 Patienten bzw. ≥ 10 Patienten

Kategorie	Zentrum			Länder			Geografische Region		
	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten	n	%	% randomisierter Patienten
HAVEN 3 vs. NIS (BH29768)									
Gesamt	12	100	100	6	100	100	2	100	100
< 10 Pat./Arm	12	100	100	6	100	100	0	0	0
≥ 10 Pat./Arm	0	0	0	0	0	0	2	100	100
Quelle: (23)									

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 Analysemethoden dar, der Einsatz einfacher adjustierter indirekter Vergleiche ist möglich⁷. Komplexe Verfahren für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche werden in der Literatur unterschiedlich bezeichnet, z. B. als „Mixed-Treatment-Comparison(MTC)-Meta-Analysen“⁸, „Multiple-Treatment-Meta-Analysen“⁹ oder auch „Netzwerk-Meta-Analysen“¹⁰, sie gehen aber im Prinzip von denselben wesentlichen Annahmen aus.

Grundannahme für solche komplexen Analysen ist die Annahme der Konsistenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹¹.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik genau und reproduzierbar zu beschreiben und die Annahme der Konsistenz zu untersuchen¹².

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.

⁷ Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovich C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-148.

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

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

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

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

¹² Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

- *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.*

Nicht zutreffend

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

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer	Therapiearme
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A _{EmiQW} : Emicizumab-Prophylaxe einmal wöchentlich;** Arm B _{EmiQ2W} : Emicizumab-Prophylaxe alle zwei Wochen;** Arm C _{Kontrolle} : Keine Prophylaxe**
HAVEN 5 (YO39309)	nein	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A: Emicizumab-Prophylaxe einmal wöchentlich;** Arm B: Emicizumab-Prophylaxe alle vier Wochen;** Arm C: Keine Prophylaxe**
*Beobachtungsdauer pro Patient **Vorbehandlung: Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten					

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

Stand der Information: 13. Februar 2019

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

Tabelle 4-5: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Emicizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HAVEN 3 (BH30071)	A3
HAVEN 5 (YO39309)	A3, A6

Die HAVEN 3 (BH30071) wird als der Zulassung zugrundeliegende RCT deskriptiv unter 4.3.1 dargestellt.

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

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

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

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

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

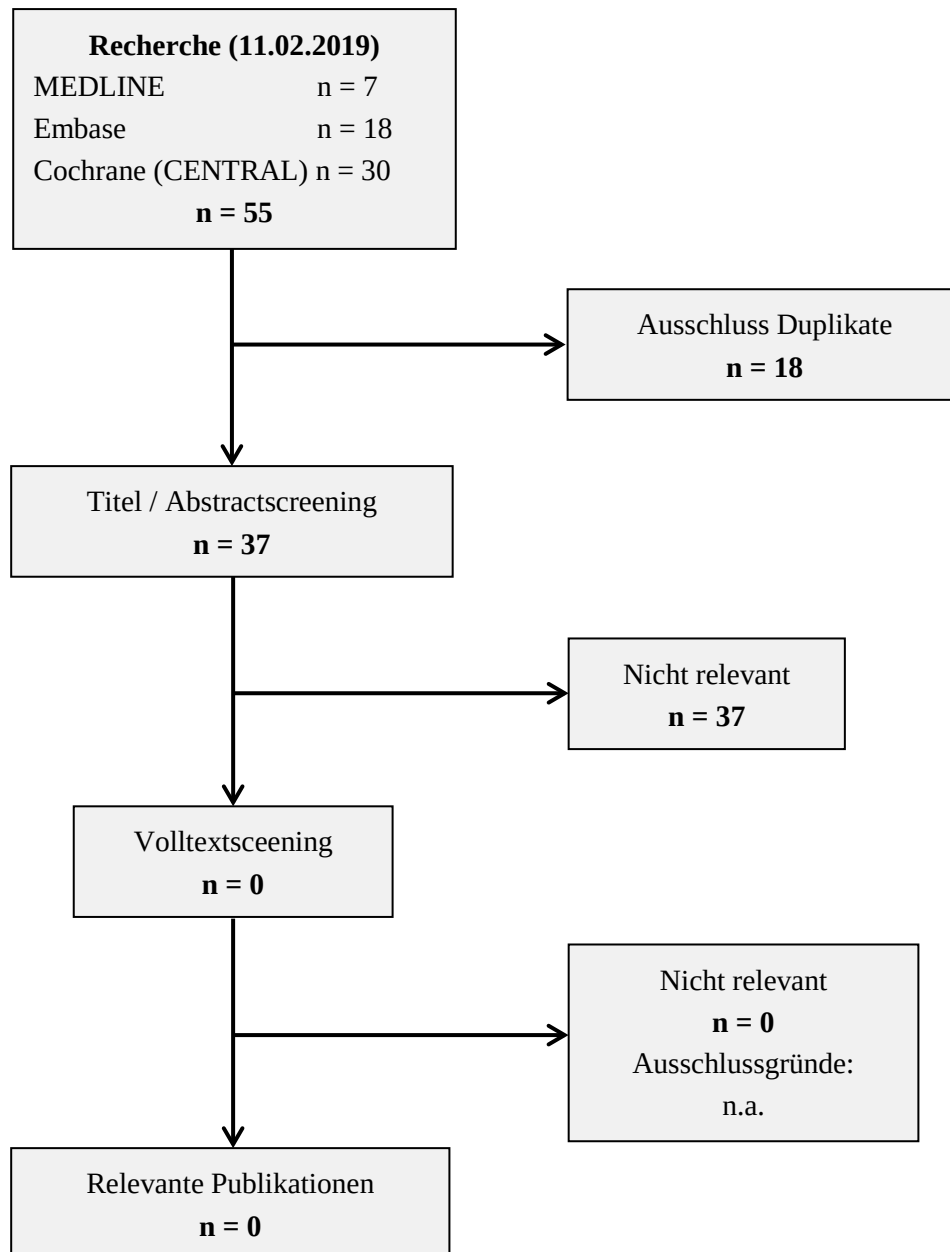


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Efficizumab

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCTs mit Efficizumab wurde entsprechend der IQWiG-Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL am 11. Februar 2019 durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang 4-A1 dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-1 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT. Die Selektion der relevanten Studien entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 37) anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Hierbei wurde keine Publikation als potenziell relevant eingestuft.

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 4-4) 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 4-6: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – RCT mit Emicizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCTs mit Emicizumab wurde am 13. Februar 2019 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurde keine relevante Studie identifiziert.

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 4-7: Studienpool – RCT mit Emicizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
placebokontrolliert						
-	-	-	-	-	-	-
aktiv kontrolliert, pivotale Studie						
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	nein	ja (24)	ja (25–29)	ja (30)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

Die HAVEN 3 (BH30071) wird als der Zulassung zugrundeliegende RCT deskriptiv unter 4.3.1 dargestellt.

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

Die Darstellung der HAVEN 3 (BH30071) erfolgt ausschließlich deskriptiv aufgrund des pivotalen Charakters der Studie und wird nicht zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen.

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 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Emicizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HAVEN 3 (BH30071)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre), schwere Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper	<u>Emicizumab-</u> <u>Prophylaxe:</u> Arm A (n = 36), Arm B (n = 35) <u>FVIII-</u> <u>Bedarfsbehand-</u> <u>lung:</u> Arm C _{Kontrolle} (n = 18)	RCT-Teil: 6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	39 Studienzentren in 14 Ländern: Australien (3), Costa Rica (1), Deutschland (1), Frankreich (3), Großbritannien (2), Irland (1), Italien (2), Japan (7), Polen (4), Spanien (2), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (3), USA (8) Studienzeitraum: 09/2016 – 08/2020 (geplantes Studienende)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, operationalisiert als ABR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der Anzahl an Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, und aller Blutungsepisoden im Vergleich zur historischen Blutungsrate der Patienten, operationalisiert als ABR • Veränderung weiterer Blutungsarten (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR; • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen • Patientenzufriedenheit • Behandlungspräferenz • Physische Aktivität • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; Quelle: (24)						

Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Emicizumab

Studie	Arm C _{Kontrolle}	Arm A	Arm B	Vorbehandlung
HAVEN 3 (BH30071)	<u>Keine Prophylaxe:</u> Keine Prophylaxe aber weiterführende Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten	<u>Emicizumab:</u> Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan	<u>Emicizumab:</u> Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 3 mg/kg alle zwei Wochen subkutan	Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten

Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Emicizumab

	Arm C _{Kontrolle} N = 18	Arm A N = 36	Arm B N = 35
Geschlecht			
Männlich, n (%)	18 (100)	36 (100)	35 (100)
Alter (Jahre)			
Mittelwert (SD)	37,8 (12,9)	39,8 (14,0)	40,4 (11,4)
Median	40,0	36,5	41,0
Min – Max	16 – 57	19 – 77	20 – 65
Gewicht (kg)			
Mittelwert (SD)	70,6 (17,3)	80,9 (13,6)	81,9 (18,9)
Median	69,9	80,0	76,4
Min – Max	43,0 – 114,6	53,1 – 107,3	56,3 – 121,4
Ethnie (Anzahl; %)			
Asiatisch	4 (22,2)	6 (16,7)	10 (28,6)
Schwarz/Afroamerikanisch	3 (16,7)	3 (8,3)	1 (2,9)
Ureinwohner Hawaiis/Pazifikinsel	0	1 (2,8)	0
Kaukasisch	11 (61,1)	24 (66,7)	20 (57,1)
Unbekannt	0	2 (5,6)	4 (11,4)
Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*			
Faktor VIII	16 (88,9)	32 (88,9)	32 (91,4)
Faktor VIII (lang wirksam)	3 (16,7)	4 (11,1)	3 (8,6)
Andere	0	0	1 (2,9)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*			
n	2	3	5
Faktor VIII	2 (100)	1 (33,3)	5 (100)
Faktor VIII (lang wirksam)	0	2 (66,7)	0
Andere	0	0	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt			
Mittelwert (SD)	21,6 (16,4)	18,0 (15,8)	15,1 (6,5)
Median	16,5	11,5	13,0
Min – Max	5 – 63	5 – 84	5 – 29
< 9	4 (22,2)	9 (25,0)	5 (14,3)
≥ 9	14 (77,8)	27 (75,0)	30 (85,7)
Zielgelenke bei Studieneintritt			
Mittelwert (SD)	2,2 (1,4)	2,1 (1,4)	2,2 (1,7)
Median	2,0	2,0	2,0
Min – Max	0 – 6	0 – 6	0 – 6
Kein Zielgelenk	3 (16,7)	2 (5,6)	8 (22,9)

	Arm C_{Kontrolle} N = 18	Arm A N = 36	Arm B N = 35
Zielgelenk (jeglicher Art)	15 (83,3)	34 (94,4)	27 (77,1)
1 Gelenk	1 (6,7)	14 (41,2)	5 (18,5)
> 1 Gelenk	14 (93,3)	20 (58,8)	22 (81,5)
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: BE: Bethesda-Einheit; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind, wenn abweichend von N; SD: Standardabweichung; Quelle: (24)			

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

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

Studiendesign

Bei der HAVEN 3 (BH30071) handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase III-Studie im Parallelgruppen-Design. Das Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Emicizumab in einem prophylaktischen Therapieregime bezüglich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten. Patienten mit angeborener schwerer Hämophilie A, die zuvor episodisch mit FVIII-Präparaten behandelt wurden (Bedarfsbehandlung), wurden nach der Anzahl an Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (< 9 oder ≥ 9 Blutungen) stratifiziert und im Verhältnis 2:2:1 in einen der folgenden drei Studienarme randomisiert:

- Emicizumab-Prophylaxe, Verabreichung einmal pro Woche (Arm A_{EmiQW})
- Emicizumab-Prophylaxe, Verabreichung alle zwei Wochen (Arm B_{EmiQ2W})
- Keine Prophylaxe (Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten; Arm C_{Kontrolle})

Zusätzlich enthält die Studie einen weiteren, nicht randomisierten Arm, in dem Patienten, die vor Studieneintritt eine Prophylaxe mit FVIII-Präparaten erhielten, eingeschlossen wurden. Diese Patienten wurden ebenfalls mit einer Emicizumab-Prophylaxe, verabreicht einmal pro Woche, therapiert. Dieser nicht randomisierte Arm D wird unter Abschnitt 4.3.2.3 („weitere Untersuchungen“) detailliert beschrieben. Das Studiendesign ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt wurde erhoben, nachdem alle randomisierten Patienten (Arm A_{EmiQW}, Arm B_{EmiQ2W} und Arm C_{Kontrolle}) und mindestens 40 Patienten aus Arm D entweder 24 Wochen in der Studie beobachtet wurden oder die Studie vorzeitig abgebrochen haben. Das Studienende war erreicht, sobald der letzte Patient die letzte Studienvisite abgeschlossen hatte. Dieser Zeitpunkt war folgendermaßen definiert:

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

oder

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

oder

- Der Patient hat die Einverständniserklärung zur Studienteilnahme zurückgezogen;

oder

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

Patienten in Arm C_{Kontrolle} konnten nach 24 Wochen in der Studie auf eine Prophylaxe mit Emicizumab wechseln. Dadurch entstanden für Arm C zwei Studienperioden: „Keine Prophylaxe“-Periode für die ersten 24 Wochen in der Studie (Arm C_{Kontrolle}; blaue Box siehe Abbildung 4-2), gefolgt von einer „Emicizumab-Prophylaxe“-Periode (Arm C_{Emi}; gelbe Box siehe Abbildung 4-2). Beide Studienperioden wurden separat ausgewertet.

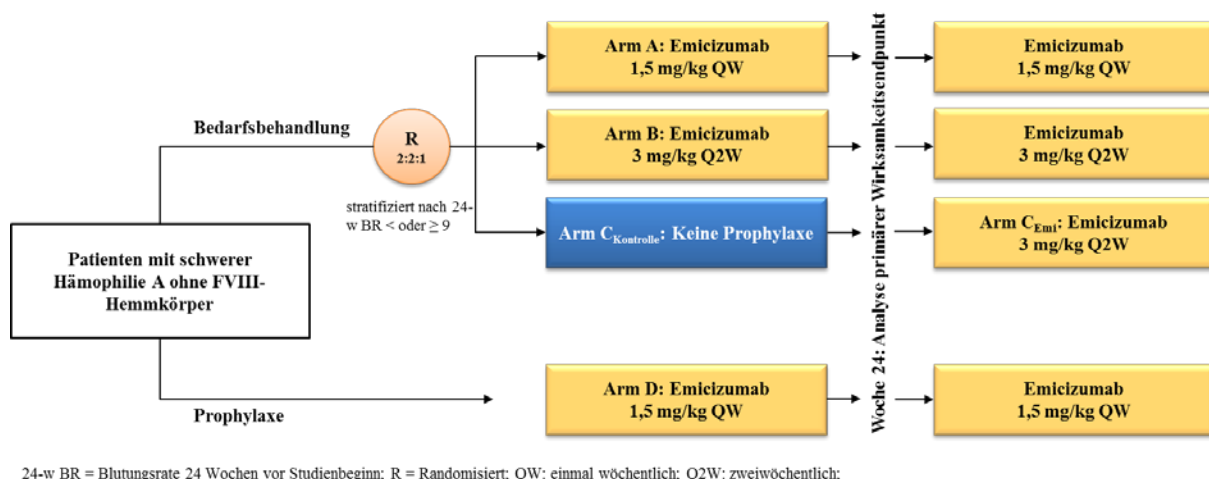


Abbildung 4-2: Übersicht Studiendesign HAVEN 3 (BH30071)

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 12 Jahre mit Hämophilie A, bei denen in den acht Wochen vor Studieneintritt keine FVIII-Hemmkörper (d. h. $< 0,6$ BE) dokumentiert wurden und die mit FVIII-Präparaten zur Kontrolle oder Vermeidung von Blutungsepisoden behandelt wurden. Entsprechend den Ein- und Ausschlusskriterien wurden nur Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität $< 1\%$) in die Studie rekrutiert. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden die Patienten für den randomisierten Vergleich der Arme A, B und C_{Kontrolle} episodisch, d. h. beim Auftreten einer Blutung, mit FVIII-Präparaten behandelt und mussten mehr als fünf Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt erfahren haben. Für Patienten unter Prophylaxe-Vorbehandlung gab es keine minimale Anzahl an Blutungsepisoden als Selektionskriterium.

Intervention

Patienten in Arm A_{EmiQW} erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab, bestehend aus einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen

Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich (Erhaltungsdosis) für die verbleibende Studienlaufzeit. Patienten in Arm B_{EmiQ2W} erhielten eine zweiwöchentliche Emicizumab-Erhaltungsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht. Die wöchentliche Anfangsdosis wurde analog zu Arm A_{EmiQW} verabreicht. Emicizumab wurde als subkutane Injektion (Bauch, Oberarm oder Oberschenkel, je nach Wunsch des Patienten) appliziert.

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

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, operationalisiert als ABR. Eine Blutung wurde als behandelte Blutung betrachtet, wenn diese direkt im Anschluss (d. h. ohne Zwischenblutung) mit einer hämostaseologischen Therapie/Medikation behandelt wurde, unabhängig von der Zeit zwischen der Behandlung und der vorangegangenen Blutung.

Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden im Regelfall als Paar betrachtet (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutung zugeordnet), mit folgender Ausnahme: im Falle von mehreren Blutungen an einem Tag galt die nachfolgende Behandlung für jede einzelne Blutung (welche jedoch als separate Blutungen gezählt wurden). Laut der adaptierten Definition für eine Blutung der International Society on Thrombosis and Hemostasis (ISTH) wurden zwei Blutungen der gleichen Art (z. B. Gelenkblutung, Muskelblutung oder andere) an derselben anatomischen Lokalisation als eine Blutung betrachtet, sofern die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden (72-Stunden-Regel) nach der vorhergehenden Behandlung der ersten Blutung auftrat (31). Die letzte Behandlung wurde definiert als die letzte Behandlung, bevor eine neue Blutung auftrat, entweder an derselben oder an einer anderen Stelle.

Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht in die primäre Analyse eingeschlossen.

Sekundäre und exploratorische Endpunkte sind:

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

- Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen
- Patientenzufriedenheit
- Behandlungspräferenz
- Physische Aktivität
- Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter

Datenschnitte

1. Datenschnitt 09/2017

Der Datenschnitt 09/2017 erfolgte, nachdem alle randomisierten Patienten in Arm A_{EmiQW}, Arm B_{EmiQ2W} und Arm C_{Kontrolle} und 59 Patienten (Mindestvoraussetzung 40 Patienten) aus Arm D 24 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden oder vorzeitig aus der Studie ausgetreten sind (Analysezeitpunkt des primären Endpunkts). Der Analysezeitpunkt war im Studienprotokoll sowie im statistischen Analyseplan (SAP) prädefiniert (32, 33).

2. Datenschnitt 02/2018

Der Datenschnitt 02/2018 erfolgte zum Update des Verträglichkeitsprofils von Emicizumab.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Nicht zutreffend.

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 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Emicizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	nein	nein	ja	ja	niedrig*
*endpunktspezifisch							

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Zuteilung der Patienten zu einer Behandlungsgruppe erfolgte nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien zentral und unabhängig durch ein Interactive-Response-System (IxRS). Durch die zentrale Gruppenzuteilung blieb dem Prüfarzt die jeweilige Behandlung bis zum Zeitpunkt der tatsächlichen Randomisierung unbekannt. Die Studie selbst war nicht verblindet. Somit war den Patienten und behandelnden Personen die Gruppenzuteilung bekannt. Für eine Verblindung wäre ein Double-Dummy-Design mit Placebo-Infusionen und -Injektionen erforderlich gewesen, welches aufgrund der Anzahl und Intervalle mit unzumutbaren Belastungen für den Patienten einhergegangen wäre.

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

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

Die Ergebnisse des randomisierten kontrollierten Teils der HAVEN 3 werden in den folgenden Abschnitten mit Ausnahme der Verträglichkeitsendpunkte tabellarisch dargestellt. Eine Beschreibung der übrigen Endpunkte sowie eine Zusammenfassung sämtlicher Ergebnisse findet sich im zusammenfassenden Kapitel 4.3.1.3.3.

Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Emicizumab

Studie	Mortalität	Morbidität		Gesundheits- bezogene Lebensqualität	Sicherheit / Verträglichkeit
		Blutungsrate	Gesundheitszustand		
HAVEN 3 (BH30071)	Nicht zutreffend	ja	ja	ja	ja

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch

dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde

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

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 ABR aller Blutungsepisoden – RCT

Tabelle 4-13: Operationalisierung von Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 3 (BH30071)	Die Analyse des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden basiert auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell. Folgender Stratifizierungsfaktor wurde ins Modell aufgenommen: Anzahl an Blutungen (< 9, ≥ 9) innerhalb von 24 Wochen vor Studienbeginn. Definition und Instrument: Die Definition von <u>allen Blutungsepisoden</u> umfasst sowohl Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, als auch solche, die unbehandelt blieben. Nicht in diese Definition eingeschlossen sind Blutungen, die auf eine Operation oder einen anderen Eingriff zurückzuführen waren. Die Definition von <u>behandelten Blutungsepisoden</u> erfüllt die adaptierten ISTH-Kriterien (31) sowie die 72-Stunden-Regel, wie im Folgenden beschrieben: • Ein Ereignis wird als behandelte Blutung angesehen, sollten bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. • Eine Blutung beginnt mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endet 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinanderliegen, als eine Blutung betrachtet). • Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wird als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen. • Jede Blutung an einer anderen Stelle wird als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Injektion. Für nicht-behandelte Blutungsepisoden (die vor Aufnahme einer nachfolgenden Blutung nicht mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden) wurde die 72-Stunden-Regel so umgesetzt, dass eine behandlungsfreie Zeitspanne von 72 Stunden nach Eintreten der Blutung berechnet wurde. Damit wird eine nicht behandelte Blutung als neue Blutung gewertet, wenn sie mehr als 72 Stunden nach den ersten Symptomen der vorangegangenen Blutung oder nach der letzten Behandlung einer vorangegangenen Blutung auftritt. Schwerwiegende Hämarthrosen sind unter Verträglichkeit gelistet. Angaben zur Blutung wurden vom Patienten mittels des Bleed/Medication Questionnaires (BMQ) auf einem mobilen Handgerät erfasst. Das mobile Handgerät und entsprechende Anleitungen zum Ausfüllen der Fragebögen wurden von Mitarbeitern des Prüfzentrums gestellt. Patienten wurden angewiesen, alle Blutungen, einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation und Symptome zum Zeitpunkt des Auftretens einzutragen. Sollte ein Patient im Laufe einer Woche keine Blutung haben, so musste dies durch Einloggen in das Handgerät und Ausfüllen des Fragebogens bestätigt werden. Patienten war es erlaubt, Daten zu Blutungen für die vorangegangenen sieben Tage (einschließlich des Tages, an dem der Eintrag gemacht wurde) retrospektiv einzutragen. Dieses retrospektive Dateneingabefenster wurde im Hinblick auf Erinnerungsverzerrung als vertretbar betrachtet, und wurde insbesondere zur Optimierung der Vollständigkeit der Datenerhebung hinzugefügt. Sollte der Patient aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sein, Daten einzutragen, so wurde dies vom Prüfarzt mittels eines webbasierten Dateneingabesystems durchgeführt (keine retrospektive Dateneingabe möglich). Symptome von Gelenk- und Muskelblutungen wurden in diesem Fall nicht erhoben, da der Patient möglicherweise nicht in der Lage war, sich an diese zuverlässig zu erinnern. Nach Eingabe wurden die Daten automatisch an eine zentralisierte Lieferantendatenbank übermittelt. Die Eingaben des Patienten seit der letzten Visite wurden vom Prüfarzt bei der darauffolgenden Visite auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle acht Tage. Imputation und Zensierung: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A_{EmiQW} = 36, Arm B_{EmiQ2W} = 35, Arm C_{Kontrolle} = 18). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR aller Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 3 (BH30071)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Blutungen wurden von den Patienten über ein mobiles elektronisches Handgerät mit dem Fragebogen BMQ erfasst, welcher nach den Richtlinien der FDA (Food and Drug Administration) für die elektronische Aufzeichnung von Daten (21 Code of Federal Regulations, Part 11 (34, 35)) entwickelt wurde. Somit wurde eine sichere und akkurate Erhebung der Daten ermöglicht. Die Patienten wurden zum Umgang mit dem mobilen Handgerät von Mitarbeitern des Prüfzentrums geschult. Die Art der Blutungen wurde anhand von klar definierten Regeln/Kriterien (31), die vorab im Protokoll spezifiziert wurden (32), objektiv erhoben und ausgewertet. Die Erhebung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Die BMQ-Compliance-Rate war für alle drei Studienarme hoch (Arm A: 99,4 %, Arm B: 92,5 %, Arm C_{Kontrolle}: 96,4 %). Entsprechend gibt es keine Hinweise auf eine Verzerrung.

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

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

ABR aller Blutungsepisoden

Tabelle 4-15: ABR aller Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

	Arm C_{Kontrolle} N = 18	Arm A N = 36	Arm B N = 35
Alle Blutungsepisoden			
ABR [95 % KI]	47,58 [28,45; 79,59]	2,52 [1,63; 3,90]	2,65 [1,63; 4,29]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	-	0,05 [0,03; 0,10]	0,06 [0,03; 0,10]
p-Wert	-	< 0,0001	< 0,0001
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (36)			

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

4.3.1.3.1.2 ABR behandelte Blutungsepisoden – RCT

Tabelle 4-16: Operationalisierung von Endpunkt ABR behandelte Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 3 (BH30071)	Die Analyse des Endpunkts ABR behandelte Blutungsepisoden basiert auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell. Folgender Stratifizierungsfaktor wurde ins Modell aufgenommen: Anzahl an Blutungen (< 9, ≥ 9) innerhalb von 24 Wochen vor Studienbeginn. Ergänzend wurde die ABR behandelte Spontanblutungsepisoden, traumatischer Blutungsepisoden sowie Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs berechnet. Definition und Instrument: Eine behandelte Blutung wurde folgendermaßen definiert (adaptiert von Standardkriterien des ISTH) (31): • Ein Ereignis wird als behandelte Blutung angesehen, sollten bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. • Eine Blutung beginnt mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endet 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinanderliegen, als eine Blutung betrachtet). • Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wird als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen. • Jede Blutung an einer anderen Stelle wird als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Injektion. Behandelte Blutungsepisoden wurden zusätzlich nach Blutungsstelle und -typ ausgewertet: • Spontanblutung: Blutung ohne beeinflussenden Faktor wie z. B. ein eindeutiges Trauma, vorangehende „belastende“ Tätigkeit, „Überbeanspruchung“, oder ein Eingriff/Operation. Was unter „belastend“ und „Überbeanspruchung“ verstanden wird, liegt im Ermessen des Patienten. • Traumatische Blutungen: Blutung mit bekannter oder anzunehmender Ursache, z. B. Blutungen mit vorangegangenen Verletzungen, werden als traumatisch eingestuft. • Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs: z. B. Hämatome als Folge von Operationen oder invasiven Eingriffen (z. B. Zahnextraktionen, Venenpunktion oder subkutane Medikamentengabe, etc.) oder invasiven diagnostischen Eingriffen (z. B. Lumbalpunktion, Endoskopie mit Biopsie, etc.) werden nicht als Blutung gezählt, sondern werden mittels des BMQ erfasst. Die ABR für behandelte Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden werden als separater Endpunkt ausgewertet und im entsprechenden Abschnitt näher definiert. Angaben zur Blutung wurden vom Patienten mittels des BMQ auf einem mobilen Handgerät erfasst. Das mobile Handgerät und entsprechende Anleitungen zum Ausfüllen der Fragebögen wurden von Mitarbeitern des Prüfzentrums gestellt. Patienten wurden angewiesen, alle Blutungen, einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation und Symptome zum Zeitpunkt des Auftretens einzutragen. Sollte ein Patient im Laufe einer Woche keine Blutung haben, so musste dies durch Einloggen in das Handgerät und Ausfüllen des Fragebogens bestätigt werden. Patienten war es erlaubt, Daten zu Blutungen für die vorangegangenen sieben Tage (einschließlich des Tages, an dem der Eintrag gemacht wurde) retrospektiv einzutragen. Dieses retrospektive Dateneingabefenster wurde im Hinblick auf Erinnerungsverzerrung als vertretbar betrachtet, und wurde insbesondere zur Optimierung der Vollständigkeit der Datenerhebung hinzugefügt. Sollte der Patient aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sein, Daten einzutragen, so wurde dies vom Prüfarzt mittels eines webbasierten Dateneingabesystems durchgeführt (keine retrospektive Dateneingabe möglich). Symptome von Gelenk- und Muskelblutungen wurden in diesem Fall nicht erhoben, da der Patient möglicherweise nicht in der Lage war, sich an diese zuverlässig zu erinnern. Nach Eingabe wurden die Daten automatisch an eine zentralisierte Lieferantendatenbank übermittelt. Die Eingaben des Patienten seit der letzten Visite wurden vom Prüfarzt bei der darauffolgenden Visite auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft.

Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.

Imputation und Zensierung: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A = 36, Arm B = 35, Arm C_{Kontrolle} = 18). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-17: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR behandelter Blutungsepisoden in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 3 (BH30071)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

ABR behandelter Blutungsepisoden

Tabelle 4-18: ABR behandelter Blutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

	Arm C_{Kontrolle} N = 18	Arm A N = 36	Arm B N = 35
Behandelte Blutungsepisoden			
ABR [95 % KI]	38,18 [22,86; 63,76]	1,49 [0,89; 2,47]	1,30 [0,75; 2,25]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	-	0,04 [0,02; 0,08]	0,03 [0,02; 0,07]
p-Wert	-	< 0,0001	< 0,0001
Behandelte Spontanblutungsepisoden			
ABR [95 % KI]	15,57 [7,60; 31,91]	0,96 [0,48; 1,91]	0,29 [0,11; 0,75]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	-	0,06 [0,03; 0,15]	0,02 [0,01; 0,06]
p-Wert	-	< 0,0001	< 0,0001
Behandelte traumatische Blutungsepisoden			
ABR [95 % KI]	22,86 [11,52; 45,38]	0,58 [0,28; 1,20]	0,98 [0,49; 1,98]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	-	0,03 [0,01; 0,06]	0,04 [0,02; 0,10]
p-Wert	-	< 0,0001	< 0,0001
Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs			
ABR [95 % KI]	-	-	0,05 [0,01; 0,38]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	-	-	0,13 [0,01; 1,22]
p-Wert	-	-	-
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (36)			

4.3.1.3.1.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – RCT

Tabelle 4-19: Operationalisierung von Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
HAVEN 3 (BH30071)	Die Analyse des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden basiert auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell. Folgender Stratifizierungsfaktor wurde ins Modell aufgenommen: Anzahl an Blutungen (< 9, ≥ 9) innerhalb von 24 Wochen vor Studienbeginn. Ergänzend wurde die ABR für Zielgelenkblutungsepisoden berechnet. Definition und Instrument: Folgende allgemeine Definition behandelter Blutungsepisoden wurde verwendet (adaptiert von Standardkriterien des ISTH) (31): • Ein Ereignis wird als behandelte Blutung angesehen, sollten bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. • Eine Blutung beginnt mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und endet 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinanderliegen, als eine Blutung betrachtet). • Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wird als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen. • Jede Blutung an einer anderen Stelle wird als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Injektion. Als Gelenkblutungen wurden alle Blutungen definiert, für die „Gelenk“ als Lokalisation im BMQ und mindestens eines der folgenden Symptome berichtet wurden: • Zunehmende Schwellung oder Wärme der Hautstellen über dem betroffenen Gelenk; • Zunehmender Schmerz; • Progressive Bewegungseinschränkung oder erschwerte Bewegung der Gliedmaßen im Vergleich zu Baseline; Zielgelenke wurde folgendermaßen definiert: Gelenke, in denen wiederholt Blutungen auftreten ($\geq$ drei Blutungen in dasselbe Gelenk über einen Zeitraum von 24 Wochen vor Studienbeginn). Zielgelenke vor Eintritt in die Studie wurden durch das eCRF identifiziert. Blutungen in Zielgelenke im Rahmen der Wirksamkeitsperiode wurden wie folgt definiert: • Zuerst wurden alle Blutungen selektiert, die die Definition von behandelten Gelenkblutungen erfüllen; • Im Anschluss wurde gezählt, wie viele dieser Blutungen in zuvor definierten Zielgelenken auftraten; • Berücksichtigt wurden dabei Schulter, Ellbogen, Handgelenk, Finger/Daumen, Hüfte, Knie, Knöchel, Fußsohle/Ferse und Zehen. Angaben zur Blutung wurden vom Patienten mittels des BMQ auf einem mobilen Handgerät erfasst. Das mobile Handgerät und entsprechende Anleitungen zum Ausfüllen der Fragebögen wurden von Mitarbeitern des Prüfzentrums gestellt. Patienten wurden angewiesen, alle Blutungen, einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation und Symptome zum Zeitpunkt des Auftretens einzutragen. Sollte ein Patient im Laufe einer Woche keine Blutung haben, so musste dies durch Einloggen in das Handgerät und Ausfüllen des Fragebogens bestätigt werden. Patienten war es erlaubt, Daten zu Blutungen für die vorangegangenen sieben Tage (einschließlich des Tages, an dem der Eintrag gemacht wurde) retrospektiv einzutragen. Dieses retrospektive Dateneingabefenster wurde im Hinblick auf Erinnerungsverzerrung als vertretbar betrachtet und wurde insbesondere zur Optimierung der Vollständigkeit der Datenerhebung hinzugefügt. Sollte der Patient aus irgendeinem Grund nicht in der Lage sein Daten einzutragen, so wurde dies vom Prüfarzt mittels eines webbasierten Dateneingabesystems durchgeführt (keine retrospektive Dateneingabe möglich). Symptome von Gelenk- und Muskelblutungen wurden in diesem Fall nicht erhoben, da der Patient möglicherweise nicht in der Lage war, sich an diese zuverlässig zu erinnern. Nach Eingabe wurden die Daten automatisch an eine zentralisierte Lieferantendatenbank

übermittelt. Die Eingaben des Patienten seit der letzten Visite wurden vom Prüfarzt bei der darauffolgenden Visite auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft.

Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.

Imputation und Zensierung: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A = 36, Arm B = 35, Arm C_{Kontrolle} = 18). Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt.

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

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

Tabelle 4-20: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 3 (BH30071)	niedrig	nein	Ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

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

Daher wird das Verzerrungspotenzial für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

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

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-21: ABR von Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden aus RCT mit Emicizumab

	Arm C_{Kontrolle} N = 18	Arm A N = 36	Arm B N = 35
Gelenkblutungsepisoden			
ABR [95 % KI]	26,48 [14,67; 47,79]	1,06 [0,59; 1,89]	0,86 [0,44; 1,67]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	-	0,04 [0,02; 0,09]	0,03 [0,02; 0,07]
p-Wert	-	< 0,0001	< 0,0001
Zielgelenkblutungsepisoden			
ABR [95 % KI]	13,00 [5,22; 32,33]	0,63 [0,28; 1,42]	0,67 [0,27; 1,64]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	-	0,05 [0,02; 0,14]	0,05 [0,02; 0,15]
p-Wert	-	< 0,0001	< 0,0001
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (36)			

4.3.1.3.1.4 Gesundheitszustand – RCT

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
HAVEN 3 (BH30071)	Folgende Analyse wurde für den Endpunkt Gesundheitszustand durchgeführt: Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte Definition und Instrument: Der Gesundheitszustand der Patienten wurde mittels des European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level (EQ-5D-5L) Fragebogen gemessen. Dabei handelt es sich um einen validen, generischen, patientenberichteten Lebensqualitätsfragebogen. Teil des EQ-5D-5L ist die visuelle Analogskala (VAS) zur Untersuchung des aktuellen Gesundheitszustands. Die VAS umfasst den Wertebereich von null (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand) und erlaubt eine allgemeine Bewertung des eigenen momentanen Gesundheitszustands. Nach Pickard et al. 2007 liegt eine klinisch bedeutsame Veränderung ab sieben bzw. 10 Punkten vor (12). Für die im Dossier dargestellte Analyse wurde die konservative Minimal Important Difference (MID) von 10 Punkten angewandt. Angaben zum Gesundheitszustand des Patienten wurden mittels eines elektronischen Handgeräts vom Patienten selbst erfasst. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses und alle vier Wochen. Imputation: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip (Arm A = 36, Arm B = 35, Arm C_{Kontrolle} = 18), für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den Endpunkt Gesundheitszustand erhoben mittels EQ-5D-VAS in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 3 (BH30071)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes

mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte, wurden nicht identifiziert. Für alle Visiten nach Studienbeginn wurde die Anzahl der Patienten mit nicht fehlenden Werten der EQ-5D-VAS in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote jeweils $\geq 85\%$ in allen Behandlungsgruppen (siehe Tabelle 4-24).

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

Tabelle 4-24: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der HAVEN 3

Zeitpunkt	Arm C _{Kontrolle}		Arm A		Arm B	
	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)
Studienbeginn	18 / 18 (100)	17 / 18 (94,4)	36 / 36 (100)	36 / 36 (100)	35 / 35 (100)	33 / 35 (94,3)
Woche 13	17 / 18 (94,4)	15 / 17 (88,2)	36 / 36 (100)	34 / 36 (94,4)	34 / 35 (97,1)	29 / 34 (85,3)
Woche 25	17 / 18 (94,4)	15 / 17 (88,2)	35 / 36 (100)	34 / 35 (97,1)	34 / 35 (97,1)	31 / 34 (91,2)
Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Quelle: (37)						

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.

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

Tabelle 4-25: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C_{Kontrolle})

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Arm C _{Kontrolle} N = 18	Arm A N = 36	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
4 / 15 (26,7)	11 / 36 (30,6)	0,02 [-0,26; 0,30]	1,20 [0,31; 4,64]	1,19 [0,45; 3,15]	0,7259
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (37)					

Tabelle 4-26: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C_{Kontrolle})

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Arm C _{Kontrolle} N = 18	Arm B N = 35	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
4 / 15 (26,7)	7 / 32 (21,9)	-0,01 [-0,28; 0,26]	0,87 [0,20; 3,76]	0,87 [0,30; 2,49]	0,7908
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (37)					

4.3.1.3.1.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – RCT

Tabelle 4-27: Operationalisierung von Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung																																				
HAVEN 3 (BH30071)	Folgende Analysen wurden für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität durchgeführt: • Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung (entsprechend der jeweiligen MIDs, siehe unten): Haem-A-QoL Gesamtscore sowie einzelne Dimensionen • Haemo-QoL-SF-Gesamtscore: Da nur ein Patient im randomisierten kontrollierten Teil der HAVEN 3 unter 18 Jahre alt war (in Arm C_{Kontrolle}), wurde der Haemo-QoL-SF nicht untersucht. Definition und Instrument: Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Erwachsenen und Jugendlichen wurden die krankheitsspezifischen Fragebögen Haem-A-QoL bzw. Haemo-QoL-SF verwendet. <u>Haem-A-QoL</u> Der Haem-A-QoL Fragebogen besteht aus 46 Items, die zehn Dimensionen zugeordnet werden (körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung zu sich selbst, Sport und Freizeit, Arbeit und Schule, Umgang mit der Hämophilie, Einfluss der Behandlung, Gedanken über die Zukunft, Familienplanung, Beziehungen oder Partnerschaft) sowie einer Skala, die den Gesamtscore angibt. Die jeweiligen Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala („nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“) beantwortet. In den Bereichen „Einfluss der Hämophilie auf Sport und Freizeit“, „Einfluss der Hämophilie auf Arbeit und Schule“ und „Einfluss der Hämophilie auf die Familienplanung“ kann zusätzlich „nicht zutreffend“ angekreuzt werden. Die Subskalen und der Gesamtscore werden zu einer Skala von null bis 100 transformiert, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität darstellen. Folgende Responderkriterien werden für den Haem-A-QoL verwendet: <table><tr><th>Haem-A-QoL</th><th>Responderkriterium</th><th>Quelle</th></tr><tr><td>Gesamtscore</td><td>7 Punkte</td><td>Wyrwich et al. 2015 (18)</td></tr><tr><td>Körperliche Gesundheit</td><td>10 Punkte</td><td>Wyrwich et al. 2015 (18)</td></tr><tr><td>Gefühle</td><td>11 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr><tr><td>Einstellung zu sich selbst</td><td>21 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr><tr><td>Sport und Freizeit</td><td>10 Punkte</td><td>Wyrwich et al. 2015 (18)</td></tr><tr><td>Arbeit und Schule</td><td>17 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr><tr><td>Umgang mit der Hämophilie</td><td>10 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr><tr><td>Behandlung</td><td>10 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr><tr><td>Gedanken über die Zukunft</td><td>16 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr><tr><td>Familienplanung</td><td>12 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr><tr><td>Beziehungen oder Partnerschaft</td><td>10 Punkte</td><td>Santagostino et al. 2014 (38)</td></tr></table> Der Haem-A-QoL-Fragebogen (in elektronischer Form auf einem Handgerät) wurde vom Patienten selbstständig ausgefüllt. <u>Haemo-QoL-SF (Jugendliche)</u> Der Haemo-QoL-SF besteht aus 35 Items, die neun Dimensionen zugeordnet werden können, die als besonders relevant für die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Jugendlichen betrachtet werden (körperliche Gesundheit, Gefühle, Einstellung zu sich selbst, Familie, Freunde, andere Menschen, Sport und Schule, Umgang mit der Hämophilie, Einfluss der Behandlung). Die jeweiligen Items werden auf einer fünfstufigen Likert-Skala („nie“, „selten“, „manchmal“, „oft“, „immer“) beantwortet. Die Subskalen und der Gesamtscore werden zu einer Skala von null bis 100 transformiert, wobei niedrigere Werte eine bessere Lebensqualität darstellen. Folgende Responderkriterien wurden für den Haemo-QoL-SF verwendet (38):	Haem-A-QoL	Responderkriterium	Quelle	Gesamtscore	7 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (18)	Körperliche Gesundheit	10 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (18)	Gefühle	11 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)	Einstellung zu sich selbst	21 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)	Sport und Freizeit	10 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (18)	Arbeit und Schule	17 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)	Umgang mit der Hämophilie	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)	Behandlung	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)	Gedanken über die Zukunft	16 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)	Familienplanung	12 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)	Beziehungen oder Partnerschaft	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)
Haem-A-QoL	Responderkriterium	Quelle																																			
Gesamtscore	7 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (18)																																			
Körperliche Gesundheit	10 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (18)																																			
Gefühle	11 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			
Einstellung zu sich selbst	21 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			
Sport und Freizeit	10 Punkte	Wyrwich et al. 2015 (18)																																			
Arbeit und Schule	17 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			
Umgang mit der Hämophilie	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			
Behandlung	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			
Gedanken über die Zukunft	16 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			
Familienplanung	12 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			
Beziehungen oder Partnerschaft	10 Punkte	Santagostino et al. 2014 (38)																																			

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

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

Erhebungszeitpunkte: Alle vier Wochen.

Imputation: Die Analysepopulation umfasst die Gesamtstudienpopulation nach ITT-Prinzip. Für den Haem-A-QoL schließt das alle Patienten ≥ 18 Jahre ein (Arm A = 36 (100 %), Arm B = 35 (100 %), Arm C_{Kontrolle} = 17 (94,4 %)). Es wurden alle Patienten analysiert, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen.

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

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

Tabelle 4-28: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ABR von Gelenkblutungsepisoden in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 3 (BH30071)						
Haem-A-QoL	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
Haemo-QoL-SF	niedrig	nein	ja	ja	ja	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die Erhebung der patientenberichteten Fragebögen Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF erfolgte unverblindet. Für alle Visiten nach Studienbeginn wurde die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten des Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt. Die Rücklaufquoten für den Haem-A-QoL waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Bis einschließlich Woche 25 betrug die Rücklaufquote jeweils $\geq 85\%$ in allen Behandlungsgruppen (Tabelle 4-29)

Die Rücklaufquoten für den Haemo-QoL-SF beziehen sich lediglich auf einen Patienten in Arm C_{Kontrolle}.

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

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

Eine Bewertung des Haemo-QoL-SF erfolgt Aufgrund der geringen Patientenzahl nicht.

Tabelle 4-29 Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 3

Zeitpunkt	Arm C _{Kontrolle}		Arm A		Arm B	
	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote Haem-A-QoL n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote Haem-A-QoL n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote Haem-A-QoL n/N (%)
Haem-A-QoL						
Studienbeginn	17/17 (100)	16/17 (94,1)	36/36 (100)	36/36 (100)	35/35 (100)	33/35 (93,4)
Woche 13	16/17 (94,1)	14/16 (87,5)	36/36 (100)	34/36 (94,4)	34/35 (97,1)	29/34 (85,3)
Woche 25	16/17 (94,1)	14/16 (87,5)	35/36 (97,2)	34/35 (97,1)	34/35 (97,1)	31/34 (91,2)
Haemo-QoL SF						
Studienbeginn	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	-	-
Woche 13	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	-	-
Woche 25	1/1 (100)	1/1 (100)	-	-	-	-
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (39, 40)						

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.

Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung: Haem-A-QoL-Gesamtscore sowie einzelne Dimensionen

Tabelle 4-30: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C_{Kontrolle})

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Arm C _{Kontrolle} N = 17	Arm A N = 35	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Haem-A-QoL-Gesamtscore					
6 / 14 (42,9)	25 / 36 (69,4)	0,25 [-0,03; 0,54]	3,06 [0,83; 11,24]	1,67 [0,89; 3,13]	0,1119
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
5 / 14 (35,7)	26 / 36 (72,2)	0,36 [0,07; 0,64]	4,82 [1,26; 18,51]	1,99 [0,96; 4,11]	0,0626
Dimension „Gefühle“					
6 / 14 (42,9)	14 / 36 (38,9)	0,01 [-0,33; 0,34]	0,79 [0,21; 2,96]	0,82 [0,42; 1,60]	0,5604
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
3 / 14 (21,4)	9 / 36 (25,0)	0,04 [-0,22; 0,29]	1,25 [0,28; 5,54]	1,19 [0,38; 3,74]	0,7675
Dimension „Sport & Freizeit“					
5 / 8 (62,5)	12 / 21 (57,1)	-0,04 [-0,41; 0,33]	0,79 [0,14; 4,31]	1,03 [0,53; 2,00]	0,9337
Dimension „Arbeit und Schule“					
4 / 10 (40,0)	15 / 32 (46,9)	0,07 [-0,28; 0,42]	1,32 [0,31; 5,59]	1,17 [0,50; 2,71]	0,7202
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
4 / 14 (28,6)	11 / 36 (30,6)	0,01 [-0,26; 0,29]	1,08 [0,28; 4,24]	1,06 [0,41; 2,77]	0,9014
Dimension „Behandlung“					
5 / 14 (35,7)	27 / 36 (75,0)	0,39 [0,10; 0,68]	5,39 [1,43; 20,34]	2,10 [1,01; 4,36]	0,0455
Dimension „Gedanken über die Zukunft“					
1 / 14 (7,1)	12 / 36 (33,3)	0,30 [-0,03; 0,64]	6,51 [0,75; 56,36]	4,81 [0,69; 33,38]	0,1122
Dimension „Familienplanung“					
3 / 8 (37,5)	7 / 19 (36,8)	-0,01 [-0,41; 0,39]	0,97 [0,17; 5,36]	0,97 [0,33; 2,83]	0,9577
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“					
2 / 14 (14,3)	11 / 36 (30,6)	0,16 [-0,09; 0,40]	2,69 [0,51; 14,18]	2,23 [0,56; 8,80]	0,2536
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (39)					

Tabelle 4-31: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C_{Kontrolle})

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
Arm C _{Kontrolle} N = 17	Arm B N = 35	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Haem-A-QoL-Gesamtscore					
6 / 14 (42,9)	18 / 32 (56,3)	0,13 [-0,18; 0,45]	1,72 [0,47; 6,27]	1,31 [0,66; 2,59]	0,4366
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
5 / 14 (35,7)	22 / 32 (68,8)	0,33 [0,02; 0,63]	3,88 [1,01; 14,93]	1,93 [0,91; 4,12]	0,0881
Dimension „Gefühle“					
6 / 14 (42,9)	13 / 32 (40,6)	-0,01 [-0,35; 0,32]	0,69 [0,17; 2,72]	0,77 [0,39; 1,52]	0,4527
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
3 / 14 (21,4)	11 / 32 (34,4)	0,12 [-0,16; 0,41]	1,87 [0,42; 8,31]	1,57 [0,51; 4,83]	0,4278
Dimension „Sport & Freizeit“					
5 / 8 (62,5)	12 / 17 (70,6)	0,08 [-0,33; 0,48]	1,54 [0,25; 9,36]	1,11 [0,58; 2,12]	0,7569
Dimension „Arbeit und Schule“					
4 / 10 (40,0)	10 / 25 (40,0)	0,00 [-0,37; 0,37]	1,00 [0,21; 4,76]	1,00 [0,38; 2,60]	1,0000
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
4 / 14 (28,6)	9 / 32 (28,1)	-0,11 [-0,44; 0,23]	0,83 [0,20; 3,50]	0,92 [0,34; 2,44]	0,8601
Dimension „Behandlung“					
5 / 14 (35,7)	24 / 32 (75,0)	0,35 [0,05; 0,65]	4,86 [1,22; 19,39]	1,97 [0,95; 4,08]	0,0683
Dimension „Gedanken über die Zukunft“					
1 / 14 (7,1)	15 / 32 (46,9)	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b. [n.b.; n.b.]	n.b.
Dimension „Familienplanung“					
3 / 8 (37,5)	5 / 20 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“					
2 / 14 (14,3)	8 / 32 (25,0)	0,13 [-0,12; 0,38]	1,83 [0,33; 10,26]	1,60 [0,38; 6,75]	0,5215
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: (wegen Konvergenzproblemen) nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; -: weniger als zehn Events; Quelle: (39)					

4.3.1.3.1.6 Verträglichkeit – RCT

Tabelle 4-32: Operationalisierung von Endpunkt Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung										
HAVEN 3 (BH30071)	Die Operationalisierung der Analysen zur Verträglichkeit ist nachfolgend beschrieben: Patienten mit UE Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (41) kodiert und durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für SUE und Schweregrad nach WHO Toxicity Grading Scale (42) eingestuft. Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach Schweregrad WHO Toxicity Grading Scale 2003 dargestellt. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Schweregrade tabellarisch aufgeführt: <table border="1"> <thead> <tr> <th>WHO-Schweregrad</th><th>Beschreibung</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schweregrad 1 (mild)</td><td>vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr> <tr> <td>Schweregrad 2 (moderat)</td><td>leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr> <tr> <td>Schweregrad 3 (schwer)</td><td>deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.</td></tr> <tr> <td>Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)</td><td>drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.</td></tr> </tbody> </table> Patienten mit SUE Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte: - o tödlich, - o lebensbedrohlich, - o einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd, - o zu andauernder oder signifikanter Behinderung / Unfähigkeit führend, - o eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, - o medizinisch signifikant oder eine Intervention erfordernd, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Schwerwiegende Blutungen wurden im Blutungs-/Medikations-Fragebogen festgehalten und als SUE berichtet. Neu aufgetretene, nicht-schwerwiegende Blutungen wurden ausschließlich im Blutungs-/Medikations-Fragebogen festgehalten und nicht als UE gezählt. Patienten mit UE von besonderem Interesse UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest/AESI) sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation (hier Emicizumab) definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE, die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll (32) präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des	WHO-Schweregrad	Beschreibung	Schweregrad 1 (mild)	vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.	Schweregrad 2 (moderat)	leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.	Schweregrad 3 (schwer)	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.	Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)	drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.
WHO-Schweregrad	Beschreibung										
Schweregrad 1 (mild)	vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.										
Schweregrad 2 (moderat)	leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.										
Schweregrad 3 (schwer)	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.										
Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)	drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.										

pharmazeutischen Unternehmers (pU) zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden.

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

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

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

Analyse: Die Population für den Endpunkt Verträglichkeit schließt alle Patienten ein, die mindes-

tens eine Dosis Emicizumab oder eine Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten erhielten und an der Studienvsiste in Woche 1 teilnahmen (Arm A: 36 Patienten, Arm B: 35 Patienten, Arm C_{Kontrolle}: 18 Patienten).

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Verträglichkeitsendpunkte in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 3 (BH30071)						
UE	niedrig	Nein	ja ^a	ja	ja	hoch
UE Grad 3	niedrig	Nein	ja ^a	ja	ja	niedrig
UE Grad 4	niedrig	Nein	ja ^a	ja	ja	niedrig
SUE	niedrig	Nein	ja ^a	ja	ja	niedrig
Behandlungsabbruch wegen UE	niedrig	Nein	ja ^a	ja	ja	hoch
a: Eine Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Verträglichkeitsanalyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der verträglichkeitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „as treated“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten. Die Vorgehensweise bei der Verträglichkeitsauswertung wird als adäquat beurteilt.						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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

Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert.

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

Für UE von WHO-Grad 3 und Grad 4 und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wird für diese beiden Kategorien als niedrig eingestuft.

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

Generelle Verträglichkeit

Nachfolgend werden die Ergebnisse zur Verträglichkeit für Arm A (Emicizumab-Prophylaxe einmal pro Woche), Arm B (Emicizumab-Prophylaxe alle zwei Wochen) sowie Arm C_{Kontrolle} (Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten) nach einer prä-spezifizierten Beobachtungszeit von 24 Wochen dargestellt. Weitere Analysen zur Verträglichkeit von Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe für die gesamte Beobachtungszeit (> 24 Wochen) sind deskriptiv in Abschnitt 4.3.2.3 dargestellt. Alle Patienten in Arm C_{Kontrolle} sind nach 24 Wochen von einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten auf eine Prophylaxe mit Emicizumab gewechselt (Arm C_{Emi}). Daten hierzu werden ebenfalls deskriptiv unter „weitere Untersuchungen“ dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.2.3).

Tabelle 4-34: Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C_{Kontrolle})

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Arm A vs. Arm C _{Kontrolle}		
	Arm C _{Kontrolle}	Arm A	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
Alle UE	6 / 18 (33,3)	34 / 36 (94,4)	2,83 [1,47; 5,47] 0,35 [0,18; 0,68] 0,0019	34,00 [6,03; 191,85]	0,61 [0,38; 0,84]
UE Grad 3*	1 / 18 (5,6)	3 / 36 (8,3)	-	-	-
UE Grad 4*	0 / 18 (0,0)	0 / 36 (0,0)	-	-	-
SUE	1 / 18 (5,6)	1 / 36 (2,8)	-	-	-
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 18 (0,0)	0 / 36 (0,0)	-	-	-
UE mit tödlichem Ausgang	0 / 18 (0,0)	0 / 36 (0,0)	-	-	-

Abkürzungen: *: Einteilung der Ereignisse gemäß WHO Toxicity Grading Scale 2003; Ereignisse können unabhängig davon auch zu SUEs gezählt werden; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; -: Weniger als zehn Events; **Quelle:** (43)

In der HAVEN 3 traten bis zum Datenschnitt am 15. September 2017 bei 34 (94,4 %) Patienten im Arm A und bei sechs (33,3 %) Patienten im Arm C_{Kontrolle} UE jeglicher Art und Schwere auf. Der Vergleich der Inzidenzen der UE in beiden Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der Behandlung mit Emicizumab (siehe Tabelle 4-34). Dieser Unterschied beruht vor allem auf Reaktionen an der Einstichstelle (Arm A: neun Patienten (25 %), Arm C_{Kontrolle}: kein Patient) sowie auf Arthralgien (Arm A: sieben Patienten (19,4 %), Arm C_{Kontrolle}: ein Patient (5,6 %)).

Es traten bei jeweils einem Patienten in Arm C_{Kontrolle} (5,6 %) und in Arm A (2,8 %) SUE auf. Die aufgetretenen SUE sind in Tabelle 4-35 aufgeführt.

Tabelle 4-35: Übersicht der aufgetretenen SUE aus RCT mit Emicizumab (Arm A vs. Arm C_{Kontrolle})

Ereignis	Arm C _{Kontrolle}	Arm A	Grad	Ausgang
Hämatom	1	-	3	Reversibel
„Device loosening“/ Lockerung eines künstlichen Fußgelenks	-	1	3	Reversibel
Quelle: (43)				

Der Patient in Arm A mit dem Ereignis „Device loosening“/ Lockerung eines künstlichen Fussgelenks hatte bereits mehrere Jahre vor Studieneintritt an beiden Füßen künstliche Gelenke eingesetzt bekommen. Während der Teilnahme an der HAVEN 3 berichtete der Patient von einer Lockerung des künstlichen linken Fußgelenks, weshalb eine Operation zur Revision des künstlichen Gelenks durchgeführt wurde.

Tabelle 4-36: Generelle Verträglichkeit aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C_{Kontrolle})

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Arm B vs. Arm C _{Kontrolle}		
	Arm C _{Kontrolle}	Arm B	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
Alle UE	6 / 18 (33,3)	30 / 35 (85,7)	2,57 [1,32; 5,01] 0,39 [0,20; 0,76] 0,0055	12,00 [3,07; 46,88]	0,52 [0,28; 0,77]
UE Grad 3*	1 / 18 (5,6)	3 / 35 (8,6)	-	-	-
UE Grad 4*	0 / 18 (0,0)	1 / 35 (2,9)	-	-	-
SUE	1 / 18 (5,6)	3 / 35 (8,6)	-	-	-
UE, die zum Behandlungsab- bruch führten	0 / 18 (0,0)	1 / 35 (2,9)	-	-	-
UE mit tödlichem Ausgang	0 / 18 (0,0)	0 / 35 (0,0)	-	-	-
Abkürzungen: *: Einteilung der Ereignisse gemäß WHO Toxicity Grading Scale 2003; Ereignisse können unabhängig davon auch zu SUEs gezählt werden; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; -: Weniger als zehn Events; Quelle: (43)					

In der HAVEN 3 traten bis zum Datenschnitt am 15. September 2017 bei 30 (85,7 %) Patienten im Arm B und bei sechs (33,3 %) Patienten im Arm C_{Kontrolle} (wie bereits oben dargestellt) UE jeglicher Art und Schwere auf. Der Vergleich der Inzidenzen der UE in beiden Behandlungsgruppen zeigt einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der Behandlung mit Emicizumab (siehe Tabelle 4-36). Dieser Unterschied beruht auf dem Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle (Arm B: sieben (20,0 %) Patienten, Arm C_{Emi}: kein Patient) sowie Nasopharyngitis und Arthralgien (Arm B: jeweils sechs (17,1 %) Patienten, Arm C_{Emi}: jeweils ein (5,6 %) Patient).

Die bei drei (8,6 %) Patienten in Arm B und bei einem (5,6 %) Patienten in Arm C_{Kontrolle} aufgetretenen SUE sind in Tabelle 4-37 aufgeführt.

Tabelle 4-37: Übersicht der aufgetretenen SUE aus RCT mit Emicizumab (Arm B vs. Arm C_{Kontrolle})

Ereignis	Arm C _{Kontrolle}	Arm B	Grad	Ausgang
Hämatom	1	-	3	reversibel
Nasenbluten	-	1	2	reversibel
Oberschenkel-fraktur	-	1	3	reversibel
Putamenblutung/ zerebrale Blutung	-	1	4	genesend/ am Abklingen
Quelle: (43)				

Das Ereignis Putamenblutung/zerebrale Blutung äußerte sich bei dem Patienten durch Sprachschwierigkeiten und eine halbseitige Lähmung. Der Patient wurde hospitalisiert und an fünf aufeinanderfolgenden Tagen mit langwirksamen FVIII-Präparaten behandelt. Nach sieben Tagen befand sich der Patient in Genesung und konnte wieder aus dem Krankenhaus entlassen werden. In der darauffolgenden Zeit erhielt der Patient weiterhin gelegentlich langwirksame FVIII-Präparate als Behandlung des SUE. Emicizumab wurde weiterhin wie vor dem SUE verabreicht.

Bei einem Patienten in Arm B wurde aufgrund von verschiedenen UE (depressive Verstimmung, Kopfschmerz, Schlaflosigkeit, Lethargie, Alptraum, Pruritus und Haarausfall) die Behandlung mit Emicizumab abgebrochen. All dies UE waren nicht schwerwiegend, von Grad 1 oder 2 und im Verlauf reversibel. Bei keinem Patienten in Arm C_{Kontrolle} kam es zu einem Behandlungsabbruch.

Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI) – RCT

Im Verlauf der HAVEN 3 sind weder in Arm A, Arm B noch Arm C_{Kontrolle} AESIs aufgetreten.

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.

Der randomisierte kontrollierte Teil der HAVEN 3 wird lediglich zur Komplettierung der verfügbaren Evidenz zu Emicizumab dargestellt, jedoch nicht zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen. Daher werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.1.3.3 Zusammenfassung der Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

Tabelle 4-38: Zusammenfassung der Ergebnisse aus RCT mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe (QW) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten		Emicizumab-Prophylaxe (Q2W) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten	
	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
ABR (NB Regressionsmodell)				
Alle Blutungen	0,05 [0,03; 0,10]	< 0,0001	0,06 [0,03; 0,10]	< 0,0001
Behandelte Blutungen	0,04 [0,02; 0,08]	< 0,0001	0,03 [0,02; 0,07]	< 0,0001
Gelenkblutungen	0,04 [0,02; 0,09]	< 0,0001	0,03 [0,02; 0,07]	< 0,0001
	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitszustand				
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte	1,19 [0,45; 3,15]	0,7259	0,87 [0,30; 2,49]	0,7908
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte (Gesamtscore)	1,67 [0,89; 3,13]	0,1119	1,31 [0,66; 2,59]	0,4366
Verträglichkeit				
Patienten mit UE	2,83 [1,47; 5,47]	0,0019	2,57 [1,32; 5,01]	0,0055
Patienten mit UE Grad 3	-	-	-	-
Patienten mit UE Grad 4	-	-	-	-
Patienten mit SUE	-	-	-	-
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; NB: negativ-binomial; QW: einmal wöchentlich; Q2W: zweiwöchentlich; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; Quelle: (36, 37, 39, 43)				

Blutungsepisoden

In der Analyse des primären Endpunktes der HAVEN 3 zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der ABR behandelter Blutungsepisoden unter beiden untersuchten Behandlungsregimen der Emicizumab-Prophylaxe (Arme A und B; für die detaillierte Beschreibung der beiden Emicizumab-Regime siehe Abschnitt 4.3.1.2.1) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten (Arm C_{Kontrolle}). Die ABR behandelter Blutungsepisoden wurde um 96 % (Arm A) bzw. um 97 % (Arm B) reduziert.

Auch die Analyse der weiteren blutungsbezogenen Endpunkte ergab in beiden untersuchten Therapieregimen der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten eine signifikante Reduktion

- der ABR aller Blutungsepisoden um 95 % (Arm A) bzw. um 94 % (Arm B),
- der ABR von Gelenk- und Zielgelenkblutungsepisoden um 96 % bzw. 95 % (Arm A) sowie um 97 % bzw. 95 % (Arm B).

Diese Ergebnisse zeigen, dass mit Emicizumab im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten signifikante Reduktionen der Blutungsepisoden erreicht werden können, die vom IQWiG als klinisch relevant eingestuft werden (8). Die signifikanten Effekte auf Ebene der Gelenk- und Zielgelenkblutungen sind für das individuelle Risiko einer sich im späteren Erkrankungsverlauf möglicherweise manifestierenden hämophilen Arthropathie in besonderem Maße hervorzuheben und wegweisend (9).

Gesundheitszustand

Die Responderanalyse zur Verbesserung des Gesundheitszustandes wurde unter Anwendung der validierten MID (10 Punkte) für die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse der EQ-5D-VAS durchgeführt. Der Vergleich der Response-Raten zeigte vergleichbare Effekte der prophylaktischen Therapieregime unter Emicizumab im Vergleich zur Therapie mit FVIII-Präparaten (für Arm A siehe Tabelle 4-25; für Arm B siehe Tabelle 4-26).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde unter Anwendung der validierten MID (7 Punkte) für die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse des Haem-A-QoL Gesamtscores durchgeführt. Die Therapie mit Emicizumab zeigt in Arm A (Tabelle 4-30) und Arm B (Tabelle 4-31) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten (Arm C_{Kontrolle}) einen deutlichen Vorteil für die Rate an Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität (Unterschiede im Vergleich zu Arm C_{Kontrolle}: 26,5 % für Arm A und 13,4 % für Arm B). Aufgrund kleiner Patientenzahlen wurde das statistische Signifikanzniveau jeweils nicht erreicht, jedoch zeigte sich bei über der Hälfte aller Emicizumab-behandelten Patienten in beiden untersuchten Therapieregimen eine Verbesserung um die als klinisch bedeutsam definierten 7 Punkte. Die statistisch nicht signifikant unterschiedlichen Therapieeffekte könnten am ehesten mit einer Kombination aus den jeweils geringen Patientenzahlen und einer als „Referenzshift“ beschreibbaren Erscheinung erklärt werden. Das Zustandekommen dieser Konstellation wird in der Literatur damit erklärt, dass sich Patienten mit einer chronischen Therapie an ihre Behandlung über

Jahre adaptiert haben (44, 45). Patienten, die bisher keine Therapiealternativen kennen, geben häufig zu Beginn der Studie eine hohe Lebensqualität an, worauf die über alle Studienarme relativ gering ausgeprägte Verbesserung im jeweiligen Längsschnitt hinweist.

Eine Steigerung der Lebensqualität zeigt sich auch bei den ergänzend durchgeführten Responderanalysen zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL unter Anwendung der jeweils validierten MID: Emicizumab hat in beiden Therapieregimen (Arm A und Arm B) für den Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung in der Dimension „körperliche Gesundheit“ einen deutlichen Vorteil im Vergleich zu Arm C_{Kontrolle}. In der Dimension „Behandlung“, die einen wesentlichen therapeutischen Bedarf in der Hämophilie A adressiert (s. Kap. 3.2.2 aus Modul 3 des vorliegenden Dossiers) hat Emicizumab einen klinisch bedeutsamen, statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten ($p = 0,0455$).

Verträglichkeit

Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte findet sich in Kapitel 4.3.1.3.1.6. Einzige Unterschiede sowohl bei Vergleich der wöchentlichen als auch bei der zweiwöchentlichen Darreichungsform von Emicizumab im Vergleich zur FVIII-Therapie waren das Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle und Arthralgien (überwiegend Grad 1/Grad 2). Hierdurch ergeben sich statistisch signifikante Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten an UE.

Fazit

Emicizumab zeigt in beiden untersuchten Dosierungsregimen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität $< 1\%$) im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten

- eine **signifikante und klinisch bedeutsame Reduktion jeglicher Blutungsepisoden.**
- eine **klinisch bedeutsame Verbesserung in den Haem-A-QoL Dimensionen „körperliche Gesundheit“ und „Behandlung“** unter Therapie mit Emicizumab.
- eine **vergleichbar gute Verträglichkeit.**

Die dargestellten Ergebnisse werden nicht für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Sie beweisen dennoch die Überlegenheit von Emicizumab gegenüber einer alleinigen Bedarfsbehandlung mit FVIII in Bezug auf Blutungsepisoden und Lebensqualität bei vergleichbarer Verträglichkeit.

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

4.3.2.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

Tabelle 4-39: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A: Emicizumab-Prophylaxe einmal wöchentlich;** Arm B: Emicizumab-Prophylaxe alle zwei Wochen;** Arm C _{Kontrolle} : Keine Prophylaxe**
HAVEN 5 (YO39309)	nein	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A: Emicizumab-Prophylaxe einmal wöchentlich;** Arm B: Emicizumab-Prophylaxe alle vier Wochen;** Arm C: Keine Prophylaxe**
*Beobachtungsdauer pro Patient **Vorbehandlung: Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten					

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

Stand der Information: 13. Februar 2019

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

Tabelle 4-40: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – Studien für den indirekten Vergleich

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HAVEN 5 (YO39309)	A6

4.3.2.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT für den adjustierten indirekten Vergleich wurde in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL am 11. Februar 2019 durchgeführt.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-3 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT zur Durchführung eines indirekten Vergleichs. Die Selektion der relevanten Studien entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen, bei Diskrepanzen wurde ein Konsens herbeigeführt.

Nach Ausschluss der Duplikate wurden die verbliebenen Treffer anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden 73 Publikationen als potenziell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Nach der Volltextsichtung wurden zwei relevante Vollpublikationen identifiziert. Diese Publikationen sind der Studie SPINART (46, 47) zuzuordnen.

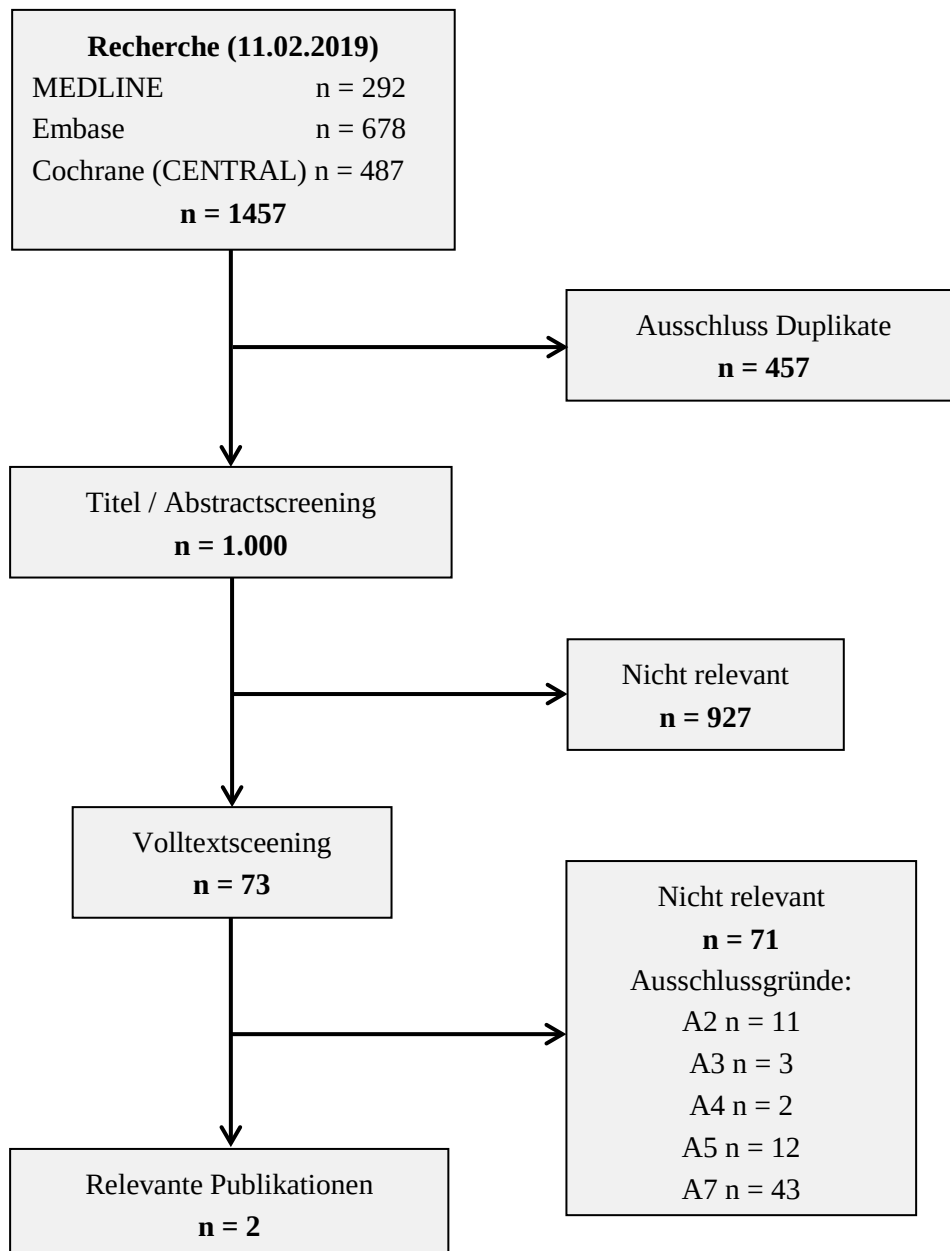


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Studien für den indirekten Vergleich

4.3.2.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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 4-41: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
SPINART	Clinicaltrials.gov (48) EU-CTR (49) WHO ICTRP (50)	nein	ja	abgeschlossen
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Studienregisterrecherche zur Identifizierung von RCTs für den indirekten Vergleich wurde am 13. Februar 2019 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnten insgesamt eine relevante Studie identifiziert werden (siehe Tabelle 4-41), die in drei Studienregistern gelistet ist. Somit ergibt sich eine Trefferzahl von insgesamt drei Registereinträgen.

4.3.2.1.1.4 Resultierender Studienpool: Studien für indirekte Vergleiche

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2 und 4.3.1.1.3) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich der verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.6 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

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

Tabelle 4-42: Studienpool – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung von Emicizumab (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Studien des pharmazeutischen Unternehmers						
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	nein	ja (24)	ja (51–55)	ja (30)
Weitere Studien						
SPINART	nein	nein	ja	nein	ja (48–50)	ja (46, 47)
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

4.3.2.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

Die in Tabelle 4-43 dargestellten Informationen zu Design, Methodik und Verlauf der selektierten Studie basieren auf den zugehörigen Primärpublikationen sowie

Studienregistereinträgen. Für Emicizumab wurde der Studienbericht der HAVEN 3 herangezogen.

Tabelle 4-43: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – Studien für den indirekten Vergleich

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HAVEN 3 (BH30071)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper	Arm A (n = 36) Arm B (n = 35) Arm C _{Kontrolle} (n = 18)	RCT-Teil: 6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	39 Studienzentren in 14 Ländern: Australien (3), Costa Rica (1), Deutschland (1), Frankreich (3), Großbritannien (2), Irland (1), Italien (2), Japan (7), Polen (4), Spanien (2), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (3), USA (8) Studienzeitraum: 09/2016 – 08/2020 (geplantes Studienende)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, operationalisiert als ABR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der Anzahl an Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, und aller Blutungsepisoden im Vergleich zur historischen Blutungsrate der Patienten, operationalisiert als ABR • Veränderung weiterer Blutungsarten (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR; • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen • Patientenzufriedenheit • Behandlungspräferenz • Physische Aktivität • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
SPINART	RCT, offen, parallel, multinational, Phase IIIb/IV	Patienten im Alter von 12 bis 50 Jahren (USA und Argentinien) bzw. 18 bis 50 Jahren (andere Länder) mit schwerer Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper	Prophylaxe (n = 42); Bedarfsbehandlung (n = 42)	1 Jahr	31 Studienzentren in 4 Ländern: Argentinien (2), Bulgarien (3), Rumänien (3), USA (23) Studienzeitraum: 03/2008 – 09/2011	<u>Primärer Endpunkt:</u> - Blutungsfrequenz (Anzahl aller Blutungsepisoden) während des ersten Behandlungsjahres <u>Sekundäre Endpunkte:</u> - Mittlere Veränderung (über drei Jahre) im Vergleich zur Baseline auf der MRT-Skala - Mittlere Veränderung (über drei Jahre) im Vergleich zur Baseline auf der Colorado Adult Joint Assessment Skala - Mittlere Veränderung (über drei Jahre) im Vergleich zur Baseline im Haem-A-QoL (Dimension körperliche Gesundheit)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; Quelle: (24, 46–50)						

Tabelle 4-44: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit FVIII zur Bedarfsbehandlung und Prophylaxe

Studie	Bedarfsbehandlung	Prophylaxe 1	Prophylaxe 2	Vorbehandlung
HAVEN 3 (BH30071)	<u>FVIII:</u> Weiterführende Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten	<u>Emicizumab:</u> Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan	<u>Emicizumab:</u> Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 3 mg/kg alle zwei Wochen subkutan	Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten
SPINART	<u>FVIII (BAY14-2222):</u> Nach klinischer Empfehlung des Arztes	<u>FVIII (BAY14-2222):</u> 25 I.E./kg dreimal wöchentlich	-	Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten

Tabelle 4-45: Charakterisierung der Studienpopulationen nach Behandlungsgruppe – Studien für den indirekten Vergleich

	HAVEN 3			SPINART	
	Bedarfsbehandlung	Prophylaxe 1	Prophylaxe 2	Bedarfsbehandlung	Prophylaxe
Geschlecht (Anzahl; %)					
Männlich	18 (100)	36 (100)	35 (100)	42 (100)	42 (100)
Alter (Jahre)					
MW (SD)	37,8 (12,9)	39,8 (14,0)	40,4 (11,4)	29,0	29,0
Median	40,0	36,5	41,0	-	-
Min – Max	16 – 57	19 – 77	20 – 65	17 – 48	15 – 50
Gewicht (KG)					
MW (SD)	70,6 (17,3)	80,9 (13,6)	81,8 (18,9)	-	-
Median	69,9	80,0	76,4	-	-
Min – Max	43 – 115	53 – 107	56 – 121	-	-
Abstammung (Anzahl; %)					
Kaukasisch	11 (61)	24 (67)	20 (57)	38 (90,5)	38 (90,5)
Asiatisch	4 (22)	6 (17)	10 (29)	1 (2,4)	1 (2,4)
Afrikanisch oder afro-amerikanisch	3 (17)	3 (8)	1 (3)	0	0
Hispanisch	-	-	-	3 (7,1)	3 (7,1)
Andere/Unb.	0 (0)	3 (8)	4 (11)	0	0
Schweregrad der Hämophilie A (Anzahl; %)					
Mild	0	0	0	0	0
Mittelschwer	0	0	0	0	3 (7,1)
Schwer	18 (100)	36 (100)	35 (100)	42 (100)	39 (92,9)
Zielgelenke vor Studieneintritt (Anzahl; %)					
n	18	36	35		
Ja	15 (83)	34 (94)	27 (77)	31 (73,8)	28 (66,7)
Nein	3 (17)	2 (6)	8 (23)	11 (26,2)	14 (33,3)
Anzahl Blutungen vor Studienbeginn (HAVEN 3: innerhalb von 24 Wochen; andere Studien: innerhalb von 12 Monaten)					
MW	21,6	18,0	15,1	-	-
Median	16,5	11,5	13,0	19,5	17,0
Abkürzungen: -: nicht berichtet; MW: Mittelwert; SD: Standardabweichung; 2/w: zweimal wöchentlich; 3/w: dreimal wöchentlich; Quelle: (24, 46, 47)					

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

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

HAVEN 3

Die pivotale Studie HAVEN 3, die für den adjustierten indirekten Vergleich herangezogen wird, wurde in Abschnitt 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben. Von einer erneuten Darstellung wird an dieser Stelle abgesehen.

SPINART

Studiendesign

Bei der Studie SPINART handelt es sich um eine randomisierte, offene Phase IIIb/IV-Studie im Parallelgruppendesign zur Untersuchung der Wirksamkeit einer Routineprophylaxe mit FVIII im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII in Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A. Die Randomisierung auf die beiden Studienarme erfolgte im Verhältnis 1:1. Patienten wurden basierend auf der An- bzw. Abwesenheit von Zielgelenken (definiert als Gelenk mit vier oder mehr Einblutungen in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss) und der Blutungsfrequenz in den letzten sechs Monaten vor Studieneinschluss (< 15 oder ≥ 15 annualisierte Blutungsepisoden) stratifiziert. Nach einer initialen Screening-Phase von sechs Monaten folgte eine dreijährige Behandlungsphase.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 12 bis 50 Jahren (bzw. 18 bis 50 Jahren für Bulgarien und Rumänien) mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität $< 1\%$). Eine FVIII-Restaktivität von 1 bis 2 % war bei maximal 10 % der eingeschlossenen Patienten erlaubt, sofern der Schweregrad klinisch bestätigt wurde und alle weiteren Einschlusskriterien zutrafen. Patienten durften in den fünf Jahren vor Studieneinschluss keine Routineprophylaxe von mehr als 12 aufeinanderfolgenden Monaten bekommen sowie in den letzten sechs Monaten vor Studienbeginn nur zwischen sechs und 24 Blutungsepisoden oder Behandlungen durchlaufen haben.

Intervention

Die Bedarfsbehandlung wurde nach Ermessen des Arztes verabreicht. Die Prophylaxe wurde eingeleitet mit einer Dosis von 25 I.E./kg Körpergewicht dreimal pro Woche. Bei Patienten mit ≥ 12 Blutungsepisoden pro Jahr konnte die Dosis nach dem ersten Jahr um 5 I.E./kg und nach dem zweiten Jahr auf maximal 30 bzw. 35 I.E./kg erhöht werden.

Endpunkte

Primärer Endpunkt war die gesamte Anzahl der beobachteten Blutungsepisoden in jeder Behandlungsgruppe, nachdem alle Patienten mindestens ein Jahr Behandlung durchlaufen hatten. Sekundäre Endpunkte waren: mittlere Veränderung (über drei Jahre) im Vergleich zur Baseline auf der MRT-Skala, mittlere Veränderung (über drei Jahre) im Vergleich zur

Baseline auf der Colorado Adult Joint Assessment Skala und mittlere Veränderung (über drei Jahre) im Vergleich zur Baseline im Haem-A-QoL (Dimension körperliche Gesundheit).

Vergleichbarkeit der Studien

Voraussetzung für einen indirekten Vergleich über einen adäquaten Brückenkompator ist die Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien. Dies ist im vorliegenden Fall nicht gegeben:

Bei Betrachtung der Blutungsraten im Brückenkompator für den Endpunkt behandelte Blutungen zeigen sich zwischen der Studie HAVEN 3 einerseits und der Studie SPINART andererseits deutliche Unterschiede in den jährlichen Blutungsraten im Studienverlauf im Median (SPINART vs. HAVEN 3: 27,9 vs. 40,4). Der Mittelwert der ABR aus dem negativen Binomialmodell ist für die SPINART nicht angegeben. Da die Blutungsraten im Brückenkompator nicht vergleichbar sind wird kein ITC durchgeführt.

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 4-46: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – Studien für den indirekten Vergleich

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

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

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.

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.

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 4-47: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in 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 4-48: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs-therapie 1>	<Vergleichs-therapie 2>	<Vergleichs-therapie 3>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-49: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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

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

Tabelle 4-50: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <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>

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend

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

Tabelle 4-51: 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

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.

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.

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.

Dieser Abschnitt bezieht sich auf einen prospektiv geplanten **intraindividuellen Vergleich** einer Emicizumab-Prophylaxe mit einer FVIII-Prophylaxe (plasmatisch/ rekombinant).

Der Vergleich basiert auf Daten der Zulassungsstudie HAVEN 3, die diesen intraindividuellen Vergleich vorsieht. Für den intraindividuellen Vergleich wurden ausschließlich jene Patienten berücksichtigt, die im Rahmen der NIS BH29768 (Kohorte C) eine Routineprophylaxe mit FVIII erhalten haben, und anschließend mit einer Emicizumab-Prophylaxe in der HAVEN 3 (Arm D) behandelt wurden. Voraussetzung für den Einschluss in den intraindividuellen Vergleich waren: zulassungskonforme Routine-prophylaxe mit FVIII, mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Detaillierte Informationen zum Design des intraindividuellen Vergleichs sowie zur Selektion der Patienten sind dem Abschnitt 4.3.2.2.2 zu entnehmen. Da der intraindividuelle Vergleich im HAVEN 3-Studiendesign und im statistischen Analyseplan präspezifiziert wurde, werden die Ergebnisse im Abschnitt „nicht randomisierte vergleichende Studien“ dargestellt.

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

4.3.2.2.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Tabelle 4-52: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
NIS (BH29768)	ja	ja	abgeschlossen	52 Wochen	<u>Kohorte C:</u> Prophylaxe mit FVIII

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien- dauer	Therapiearme
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	<u>Arm D:</u> Emicizumab-Prophylaxe**
*Beobachtungsdauer pro Patient **Vorbehandlung: Prophylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-52 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 13. Februar 2019

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

Tabelle 4-53: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

4.3.2.2.1.2 Studien aus der bibliographischen 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.

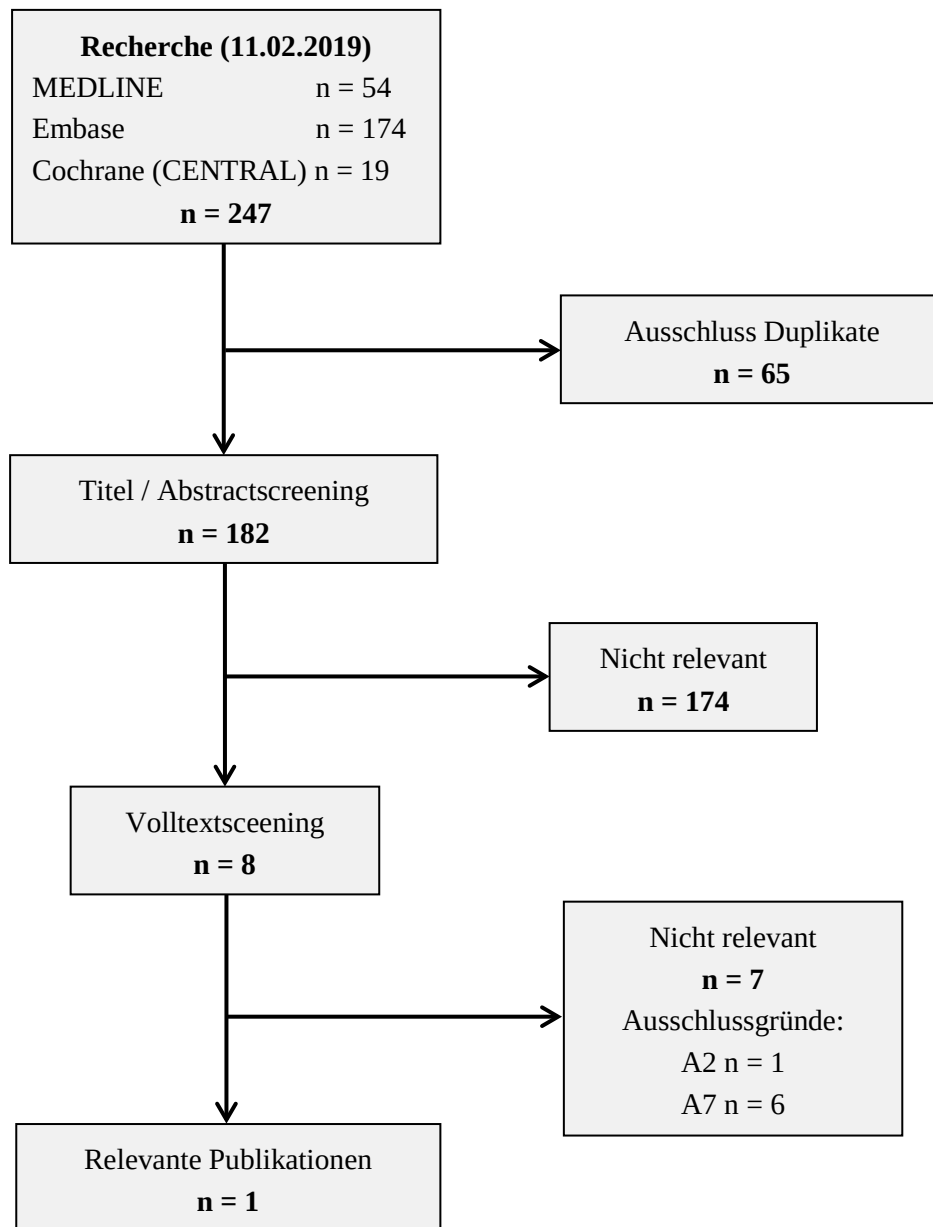


Abbildung 4-4: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach Studien für einen intraindividuellen Vergleich

Die systematische Literaturrecherche zur Identifizierung von Studien zur Durchführung eines intraindividuellen Vergleichs mit Emicizumab wurde am 11. Februar 2019 in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A3 dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-4 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche im Rahmen der Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien zur Durchführung eines intraindividuellen Vergleichs. Die Selektion der relevanten Studien entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 182) anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Es wurden acht Publikationen als potenziell relevant bewertet und im Volltext gesichtet. Abschließend wurde eine Publikation als relevant eingestuft. Dabei handelt es sich um die Publikation zur Zulassungsstudie HAVEN 3 (BH30071) (30).

4.3.2.2.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

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

Tabelle 4-54: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HAVEN 3 (BH30071)	clinicaltrials.gov (51) WHO ICTRP (53, 54) EU-CTR (52) PharmNet.Bund (55)	ja	ja	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register, ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform, WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-54 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche zur Identifizierung von Studien zur Durchführung eines intraindividuellen Vergleichs mit Emicizumab wurde am 13. Februar 2019 in den Studienregistern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte gemäß den in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander.

Über die Studienregisterrecherche konnte eine relevante Studie identifiziert werden (siehe Tabelle 4-54); diese ist in allen vier Studienregistern gelistet (zwei Einträge in WHO ICTRP). Somit ergibt sich eine Trefferzahl von insgesamt fünf.

4.3.2.2.1.4 Resultierender Studienpool: nicht randomisierte vergleichende Studien (intraindividueller Vergleich)

Tabelle 4-55: Studienpool – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung von Emicizumab (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
NIS (BH29768)	ja	ja	nein	ja (56)	ja (57, 58)	nein
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	nein	ja (24)	ja (51, 53, 54, 52, 55)	ja (30)

a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.

b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.

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

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

4.3.2.2.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

Die in Tabelle 4-56 dargestellten Informationen zu Design, Methodik und Verlauf der Studien für den intraindividuellen Vergleich wurden den jeweiligen Studienberichten entnommen.

Tabelle 4-56: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
NIS (BH29768)	Nicht-interventionell, multizentrisch	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre), schwere Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper	<u>Kohorte C</u> (N = 49; n = 22) Prophylaxe mit FVIII, anschließend Einschluss in HAVEN 3	Beobachtungsdauer: 52 Wochen	20 Studienzentren in 9 Ländern: Australien (1), Costa Rica (1), Deutschland (1), Großbritannien (1), Frankreich (1), Italien (2), Japan (6), Spanien (2), USA (5) Studienzeitraum: 05/2015 – 03/2017	• ABR behandelter Blutungen (Blutungen, bei denen Gerinnungsfaktoren verabreicht wurden) • Anzahl Blutungen während der Wirksamkeitsperiode und Rückgang im Vergleich zu Baseline) für alle Blutungen, behandelte Spontanblutungen, behandelte Ziel-/Gelenkblutungen • Gesundheitszustand • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Verträglichkeit • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen
HAVEN 3 (BH30071)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre), schwere Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper	Emicizumab-Prophylaxe (Vorbehandlung: Prophylaxe mit FVIII in NIS (BH29768)) (n = 22)	6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	18 Studienzentren in 9 Ländern: Australien (1), Costa Rica (1), Deutschland (1), Großbritannien (1), Frankreich (1), Italien (2), Japan (6), Spanien (2), USA (3) Studienzeitraum: 09/2016 – 08/2020 (geplantes Studienende)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, operationalisiert als ABR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der Anzahl an Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, und aller Blutungsepisoden im Vergleich zur historischen Blutungsrate der Patienten, operationalisiert als ABR • Veränderung weiterer Blutungsarten (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR; • Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						• Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen • Patientenzufriedenheit • Behandlungspräferenz • Physische Aktivität • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; Quelle: (23, 24, 56)						

Tabelle 4-57: Charakterisierung der Interventionen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)

Studie	Intervention	Vorbehandlung
NIS (BH29768)	Prophylaxe mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten	-
HAVEN 3 (BH30071)	<u>Emicizumab</u> : Startdosis von 3 mg / kg / Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg / kg / Woche subkutan	Prophylaxe mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten im Rahmen der NIS (BH29768) (Kohorte C)

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

Tabelle 4-58: Charakterisierung der Studienpopulationen – nicht randomisierte vergleichende Studien mit Emicizumab (intraindividueller Vergleich)

	FVIII-Prophylaxe N = 22	Emicizumab-Prophylaxe N = 22
Geschlecht		
n	22	22
Männlich, n (%)	22 (100)	22 (100)
Alter (Jahre)		
n	22	22
Mittelwert (SD)	34,1 (13,0)	34,7 (13,3)
Median	32,5	33,5
Min – Max	14,0 – 54,0	14,0 – 54,0
Gewicht (kg)		
n	21	22
Mittelwert (SD)	74,7 (12,7)	75,3 (12,2)
Median	72	74,5
Min – Max	59,5 – 106,0	58,0 – 97,0
Abstammung (Anzahl; %)		
n	22	22
Asiatisch	6 (27,3)	6 (27,3)
Kaukasisch	15 (68,2)	15 (68,2)
Unbekannt	1 (4,5)	1 (4,5)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	-	22
FVIII	-	17 (77,3)
FVIII, langwirksam	-	5 (22,7)
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt		
n	16	22
Mittelwert (SD)	4,0 (4,6)	2,3 (3,4)
Median	2	1
Min – Max	0 – 13	0 – 13
< 9	13 (59,1 %)	21 (95,5 %)
≥ 9	3 (13,6 %)	1 (4,5 %)
Fehlend	6 (27,3 %)	-
Zielgelenke bei Studieneintritt		
n	-	22
Mittelwert (SD)	-	0,3 (0,8)
Median	-	0
Min – Max	-	0 – 3
Kein Zielgelenk	-	18 (81,8 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	-	4 (18,2 %)
1 Gelenk	-	2 (50,0 %)
> 1 Gelenk	-	2 (50,0 %)
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: -: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (59)		

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

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

Ein intraindividueller Vergleich wurde in das Gesamtkonzept der pivotalen Studienplanung der HAVEN 3 zusätzlich aufgenommen, um einen Vergleich zwischen einer Routineprophylaxe mit Emicizumab und FVIII-Präparaten herzustellen. Jeder Patient in der HAVEN 3, der zuvor an der NIS (BH29768) teilgenommen hat, dient dabei als seine eigene, intraindividuelle Kontrolle. Damit ist dieser Ansatz unabhängig von der erhöhten Variabilität der Baseline-Blutungsraten zwischen den einzelnen Patienten sowie der patientenindividuellen Wahrnehmung und Berichterstattung von Blutungsepisoden. Der Vergleich wird als robust angesehen, da alle Patienten, die aus der HAVEN 3 in die intraindividuelle Analyse eingeschlossen wurden, an der NIS (BH29768) teilgenommen haben. Somit steht für diese Patienten die gleiche Granularitätsebene patientenbezogener Daten sowie Daten zu Blutungsepisoden und Hämophilie A-Medikation für beide Behandlungs- bzw. Beobachtungsperioden zur Verfügung.

Patientenselektion für den intraindividuellen Vergleich

Allen Patienten der NIS (BH29768) wurde nach Abschluss die Teilnahme an der folgenden interventionellen Emicizumab-Studie HAVEN 3 angeboten. Von insgesamt 49 Patienten, die im Rahmen der NIS (BH29768) eine prophylaktische Behandlung mit FVIII erhielten und die Einschlusskriterien zur Teilnahme an der HAVEN 3 erfüllten, konnten 44 in die HAVEN 3 eingeschlossen werden. Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient im Verlauf der NIS (BH29768) verstorben und ein Patient beendete die Studie vorzeitig (Grund: „Andere“). Die übrigen drei Patienten beendeten die NIS (BH29768) erfolgreich. Von diesen drei Patienten hat sich ein gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung therapierter Patient entschieden, nicht an der HAVEN 3 teilzunehmen. Die anderen zwei Patienten wurden für den intraindividuellen Vergleich nicht berücksichtigt, da sie nicht in Deutschland behandelt wurden. Sie erhielten im Rahmen der NIS (BH29768) keine Routineprophylaxe mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung. Als zulassungskonform galten hierbei die therapeutischen Regime von den Patienten, die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses eine durch den Arzt verordnete und im Rahmen der NIS (BH29768) dokumentierte Medikation erhielten, welche mindestens der Untergrenze der in den deutschen Fachinformationen der FVIII-Präparate abgebildeten Zulassungsgrenzen entsprach (60–65). Dies trifft auf 37 der insgesamt 44 Patienten zu, die von der NIS (BH29768) in die HAVEN 3 übergegangen sind. Diese Studienpopulation wird im Folgenden als **Teilpopulation-37** bezeichnet (siehe Abbildung 4-5).

Die Bewertung der Zulassungskonformität wurde hierbei wie folgt operationalisiert: Die im Studienbericht der NIS (BH29768) abgebildeten Dosierungen wurden auf eine Wochendosis transformiert. Zudem wurde die untere Dosierungsgrenze laut Zulassung ebenfalls auf Wochenebene umgerechnet. Zur Umrechnung in die einheitliche Wochendosis wurden, abhängig von der Einnahmefrequenz, die folgenden Formeln angewendet:

- QOD („every other day“ bzw. „jeden zweiten Tag“) = $\text{Dosis}/2 \cdot 7$

- Q3D („every three days“ bzw. „jeden dritten Tag“) = $\text{Dosis}/3 \cdot 7$
- BIS („twice a week“ bzw. „zweimal die Woche“) = $\text{Dosis}/3,5 \cdot 7$
- TIS („three times a week“ bzw. „dreimal pro Woche“) = $\text{Dosis}/2,33 \cdot 7$

Die berechneten Dosierungen wurden dahingehend überprüft, ob sie mindestens der Untergrenze der berechneten zulassungskonformen Dosierungsgrenze entsprachen. Anschließend erfolgte eine ergänzende qualitative Bewertung, um den Einschluss von Patienten mit einer nicht zulassungskonform gewählten Verteilung der Dosis innerhalb der Woche zu vermeiden. Diese Bewertung wurde von zwei Reviewern durchgeführt, die unabhängig voneinander keine Fälle mit nicht zulassungskonform gewählter Verteilung der Dosis im Wochenverlauf identifizierten.

Um sicherzustellen, dass die Therapiequalität im Rahmen der NIS (BH29768) nicht nur zum Studieneinschluss zulassungs- und leitlinienkonformen Standards entsprach, sondern über den gesamten Untersuchungszeitraum bestand, wurde als weitere Bedingung für die Patientenselektion der Nachweis eines formal therapietreuen Verhaltens über den gesamten Dokumentationszeitraum der NIS (BH29768) definiert. Im Rahmen der NIS (BH29768) mussten die Patienten bei wochenweiser Betrachtung folgende Bedingungen erfüllen:

- Verabreichung von mindestens der Untergrenze der gemäß den gültigen Fachinformationen als zulassungskonform identifizierten Wochendosis (kurzwirksame FVIII-Präparate: 47 I.E./kg/Woche; FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit: 35 I.E./kg/Woche) (60–65) und zudem
- Verabreichung der zulassungskonformen Mindestzahl an Applikationen (kurzwirksame FVIII-Präparate: keine Therapiepause > 3 Tage; FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit: keine Therapiepause > 5 Tage).

Selektiert wurden alle Patienten, die innerhalb ihrer individuellen Beobachtungszeit in mindestens 80 % der Wochen gemäß den beiden zuvor definierten Bedingungen therapiert wurden.

Dies trifft für insgesamt 22 Patienten zu, die von der NIS (BH29768) in die HAVEN 3 übergegangen sind. Diese Studienpopulation wird im Folgenden als **Teilpopulation-22** bezeichnet.

Eine Übersicht der stufenweisen Patientenselektion für den intraindividuellen Vergleich ist in Abbildung 4-5 dargestellt.

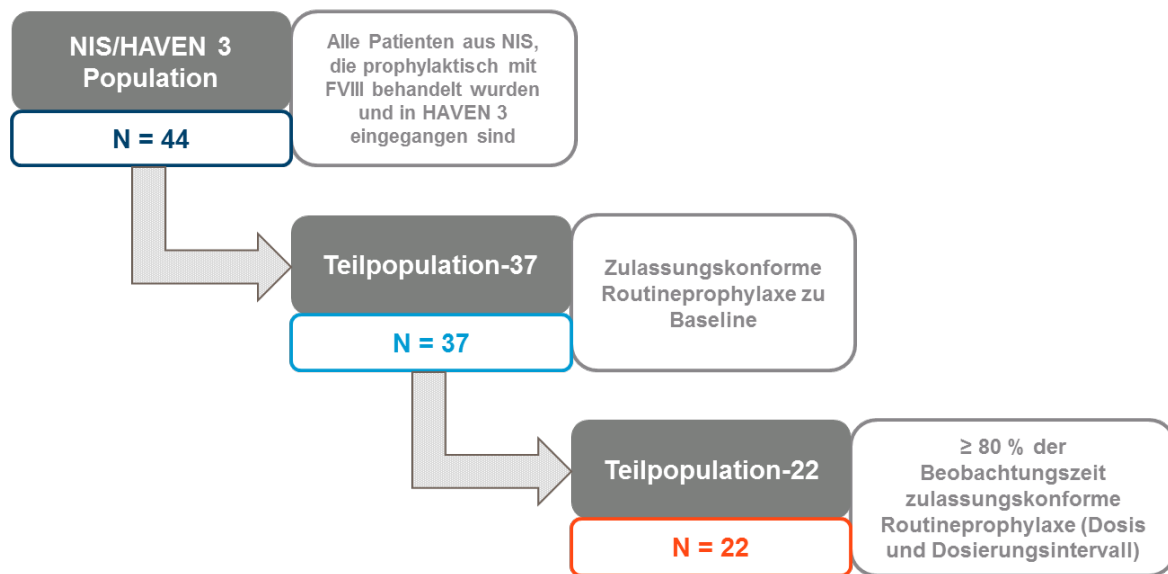


Abbildung 4-5: Übersicht Patientenselektion für den intraindividuellen Vergleich NIS vs. HAVEN 3

Die Teilpopulation-22 stellt in diesem Dossier die Population dar, anhand derer die Hauptanalysen des intraindividuellen Vergleiches durchgeführt wurden. In Anhang 4-G befinden sich die Ergebnisse einer korrespondierenden Analyse in der Teilpopulation-37.

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Der intraindividuelle Vergleich bildet wesentliche Aspekte des deutschen Versorgungskontexts ab. Zum einen adressiert der Vergleich zweier prophylaktischer Therapieregime die auch im Rahmen eines „Rapid Report“ des IQWiG empfohlene therapeutische Vorgehensweise zur Behandlung von Jugendlichen und Erwachsenen mit schwerer Hämophilie A (8). Zudem erfolgte die Selektion der in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossenen Patienten anhand einer zulassungskonformen Therapie und deren Umsetzung analog dem Vorgehen einer interventionellen Studie über den gesamten Dokumentationszeitraum.

NIS (BH29768)

Studiendesign und Studienpopulation

Bei der Studie BH29768 handelt es sich um eine nicht-interventionelle, multizentrische, prospektive Studie zur Dokumentation von Blutungsereignissen, der Behandlung von Blutungen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, Verträglichkeit und weiterer Endpunkte bei Patienten ≥ 12 Jahre mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität $< 1\%$) mit und ohne FVIII-Hemmkörper. Patienten wurden gemäß den Anforderungen an eine nicht-interventionelle Studie entsprechend der klinischen Routine behandelt, wodurch eine gute Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag gefolgert werden kann. Die Studie wurde ergänzend zu den interventionellen Phase III-Studien für Emicizumab konzipiert.

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

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

Gemäß Zulassung sind für das vorliegende Anwendungsgebiet alle drei Kohorten relevant (3). Da Kohorte A und B im Verfahren 2018-04-01-D-348 bereits für einen intraindividuellen Vergleich verwendet wurden, wird nachfolgend ausschließlich Kohorte C beschrieben.

Allen Patienten wurde nach Abschluss der NIS die Teilnahme an den nachfolgenden interventionellen Emicizumab-Studien nach Anwendungsgebiet (HAVEN 1, HAVEN 2 und HAVEN 3) angeboten. Von insgesamt 49 Patienten ohne FVIII-Hemmkörper, die im Rahmen der NIS (BH29768) eine prophylaktische Behandlung erhielten, konnten 44 in die HAVEN 3 eingeschlossen werden. Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient im Verlauf der NIS (BH29768) verstorben und ein Patient beendete die Studie vorzeitig (Grund: „Andere“). Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient in der NIS (BH29768) verstorben und ein Patient hat die Studie vorzeitig beendet (Grund: „Andere“). Die übrigen drei Patienten beendeten die NIS (BH29768) erfolgreich. Von diesen drei Patienten erhielt ein Patient eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung. Dieser Patient hat sich entschieden, nicht an der HAVEN 3 teilzunehmen.

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

- Episodische Gruppe: Patienten unter Bedarfsbehandlung mit FVIII als primäre Behandlungsmodalität;
- Prophylaxe-Gruppe: Patienten unter Prophylaxe mit FVIII;

Eine Übersicht des Studiendesigns ist in Abbildung 4-6 dargestellt. Das Studienende der NIS (BH29768) war definiert als der Zeitpunkt, zu dem der zuletzt aufgenommene Patient das letzte Mal untersucht wurde. Dieser Zeitpunkt war erreicht, nachdem der zuletzt aufgenommene Patient sechs Monate beobachtet wurde oder in eine der nachgeschalteten interventionellen Emicizumab-Studien wechselte (HAVEN 1 und HAVEN 2 für Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern; HAVEN 3 für Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper).

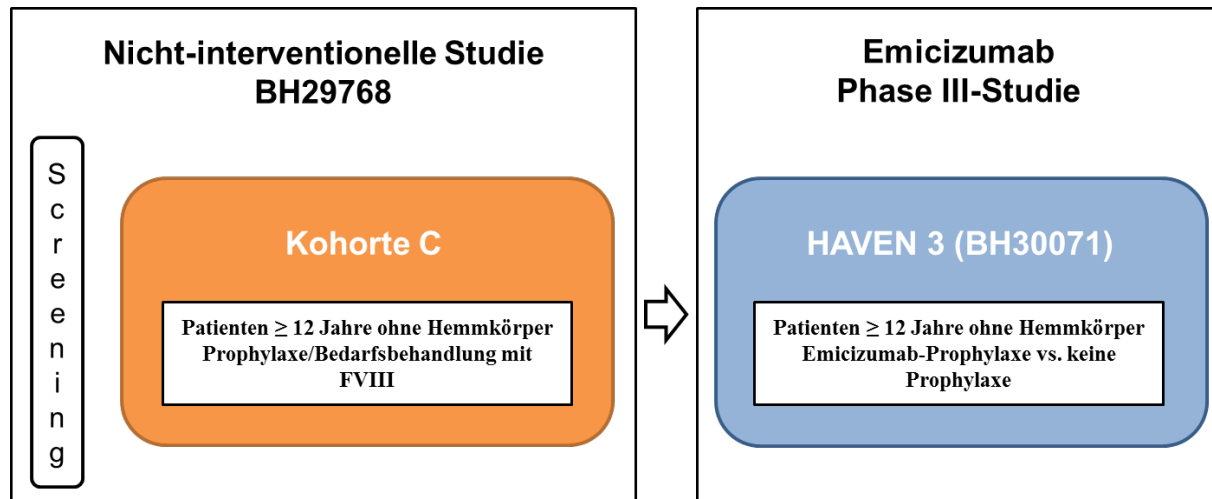


Abbildung 4-6: Übersicht Studiendesign NIS (BH29768)

Endpunkte

Das primäre Studienziel war die Erhebung der Anzahl und Art aufgetretener Blutungsereignisse im Rahmen der routinemäßigen klinischen Praxis sowie die Berechnung der ABR. Sekundäre Endpunkte waren: Dokumentation des Behandlungsregimes (Prophylaxe, Bedarfsbehandlung), gesundheitsbezogene Lebensqualität und Gesundheitsstatus.

HAVEN 3 (BH30071)

Studiendesign, Studienpopulation und Intervention

Bei der HAVEN 3 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische Phase-III-Studie im Parallelgruppen-Design. Das Ziel der Studie war der Nachweis einer Überlegenheit der Wirksamkeit sowie Dokumentation von Verträglichkeit und Pharmakokinetik von prophylaktisch verabreichtem Emicizumab im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten. Eingeschlossen wurden Patienten mit schwerer Hämophilie A (≥ 12 Jahre) ohne FVIII-Hemmkörper (negativer FVIII-Hemmkörper-Test ($< 0,6$ BE) innerhalb von 8 Wochen vor Studieneintritt), die mit FVIII-Präparaten zur Behandlung oder Vorbeugung von Blutungen behandelt wurden.

Neben dem randomisierten kontrollierten Teil der Studie (detaillierte Beschreibung in Abschnitt 4.3.1) war im Studiendesign ein weiterer, nicht randomisierter Arm für den intraindividuellen Vergleich vorgesehen: Arm D, Patienten vormals unter Prophylaxe mit FVIII-Präparaten; im Rahmen der HAVEN 3 wurden die Patienten prophylaktisch mit Emicizumab behandelt (Anfangsdosis 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich für den Rest der Studienlaufzeit).

Endpunkte

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

4.3.2.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-59: 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		
Intraindividueller Vergleich – FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe						
	nein	ja	nein	nein	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Im intraindividuellen Vergleich fungierten Patienten als ihre eigenen Kontrollen. Somit ist die Gefahr einer systematischen Verzerrung aufgrund der fehlenden Randomisierung in dem intraindividuellen Vergleich nicht gegeben. Das FVIII-Präparat mit der längsten Halbwertszeit der im Rahmen der NIS (BH29768) angewendeten FVIII-Präparate ist „Efmoroctocog alfa“. Da selbst bei diesem FVIII-Präparat die Halbwertszeit unter 24 Stunden liegt, kann das Risiko eines Verzerrungspotenzials durch einen Carry-Over-Effekt als gering eingeschätzt werden (62). Die Patienten wurden für den intraindividuellen Vergleich vom 18. März 2016 bis 13. Juli 2016 rekrutiert und vom 7. Oktober 2016 bis 30. März 2017 in die HAVEN 3 eingeschlossen. Die mediane Beobachtungszeit betrug in der NIS (BH29768) 208 und in der HAVEN 3 390,5 Tage (66). Alle Patienten wurden sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3 mindestens 24 Wochen beobachtet. Daher ergibt sich weder aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiträume noch durch saisonale Effekte ein erhöhtes Verzerrungspotenzial.

Insgesamt 49 Patienten erhielten in der NIS (BH29768) eine prophylaktische Behandlung, wovon 44 in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden. Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient in der NIS (BH29768) verstorben und ein Patient hat die Studie vorzeitig beendet (Grund: „Andere“). Die übrigen drei Patienten beendeten die NIS (BH29768) erfolgreich. Von diesen drei Patienten erhielt ein Patient eine

Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung. Dieser Patient hat sich entschieden, nicht an der HAVEN 3 teilzunehmen.

Damit wird das Verzerrungspotential des intraindividuellen Vergleichs nicht erhöht.

Die Auswertungsmethodik der Endpunkte wurde jeweils transparent und prospektiv beschrieben und die Studienergebnisse wurden gemäß den Festlegungen im SAP/Protokoll ausgewertet. Daher liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Im Folgenden werden wichtige Kritikpunkte des G-BA und des IQWiG in Bezug auf die intraindividuellen Vergleiche des vorangegangenen Verfahrens zu Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern aufgegriffen (1). Dies ist plausibel, da die Art des intraindividuellen Vergleichs zu der des vorangegangenen Verfahrens analog ist.

Tabelle 4-60: Übersicht der Kritikpunkte und Erläuterungen zum aktuellen Verfahren

Kritik G-BA/IQWiG	Erläuterung
Unkontrollierte und daher nicht adäquate Prophylaxe in der Studie BH29768	
1. „In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte.“ (67)	Zu 1. und 3.: Es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung erhalten haben. Die Selektion der in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossenen Patienten erfolgte anhand einer zulassungskonform verordneten Therapie und deren Umsetzung über den gesamten Dokumentationszeitraum.
2. „Der pU hat nicht gewährleistet, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorliegen. In den HAVEN-Studien wurde diese Behandlung unter kontrollierten Studienbedingungen durchgeführt, die Behandlung in der Studie BH29768 entspricht einer unkontrollierten Beobachtung.“ (68)	Zu 2.: Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten der Teilpopulation-22 und -37 der NIS (BH29768) mit kontrollierten, interventionellen Studien konnte mittels einer systematischen bibliographischen und Studienregisterrecherche gezeigt werden (21).
3. „Aus den Studienunterlagen zur Studie BH29768 lässt sich dementsprechend entnehmen, dass ein großer Teil der vom pU betrachteten Teilpopulationen der Studie BH29768 in beiden vorgelegten Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat.“ (68)	Zu 3.: Die Applikationsregime der FVIII-Prophylaxe wurden über den BMQ erfasst und kontrolliert. Die BMQ-Compliance-Rate war sowohl für die NIS (BH29768; FVIII-Prophylaxe 93,9 %) als auch für die HAVEN 3 (Emicizumab-Prophylaxe 97,8 %) hoch (69).
Keine Angabe der Beobachtungsdauer in der Studie BH29768 sowie nicht erreichte Mindeststudiendauer	
„Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergangen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie.“ (67)	Alle Patienten in der NIS (BH29768) wurden mindestens 172 Tage (24,6 Wochen) und bis zu 316 Tage (45,1 Wochen) beobachtet (66).
„Zusätzlich ist für die Patienten, die in der Studie	

BH29768 beobachtet wurden, das Kriterium der Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht erfüllt.“ (70)	
Nicht erklärte Dropouts nach Übergang von Studie BH29768 in HAVEN-Studie	
„Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten.“ (67)	Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient in der NIS (BH29768) verstorben (Myokardinfarkt) und ein Patient hat die Studie vorzeitig beendet (Grund: „Andere“). Die übrigen drei Patienten beendeten die NIS (BH29768). Von diesen drei Patienten erhielt nur ein Patient eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung. Dieser Patient hat sich entschieden, nicht an der HAVEN 3 teilzunehmen. Die anderen beiden Patienten wurden nicht in Deutschland und daher nach einem anderen Therapiestandard behandelt.
Selektive Darstellung einzelner Endpunkte für formal therapietreue Patientenpopulation	
„Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.“ (67) „Mit der Stellungnahme zu der Dossierbewertung zu Emicizumab hat der pU Ergebnisse zu einer Teilpopulation „formal therapietreuer“ Patienten der beiden Vorher-nachher-Vergleiche vorgelegt, aufgeteilt nach Alter (Patienten $\geq$ 12 Jahre bzw. Patienten $<$ 12 Jahre), allerdings selektiv nur für 3 Blutungsendpunkte sowie die Patientencharakteristika der Teilpopulationen.“ (70)	Alle Endpunkte werden für die formal therapietreue Patientenpopulation (Teilpopulation-22) dargestellt. Als formal therapietreu definiert wurden alle Patienten, die innerhalb ihrer individuellen Gesamtbeobachtungszeit in mindestens 80 % der Wochen • mindestens die Untergrenze der zulassungskonformen Dosierung und • die zulassungskonforme Mindestanzahl an wöchentlichen Applikationen erhielten. Die zulassungskonforme Teilpopulation-37 der NIS ist in Anhang 4-G dargestellt.

Ein unabhängiges statistisches Gutachten bewertet den intraindividuellen Vergleich in der Indikation Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern aus biometrischer Sicht. Der Sachverständige kommt zu dem Schluss: „Der intraindividuelle Vergleich bietet eine methodisch valide Möglichkeit zum Nachweis der Überlegenheit von Emicizumab.“ (71)

Durch das Umsetzen aller Kritikpunkte aus dem letzten Verfahren ist der intraindividuelle Vergleich der Teilpopulation-22, die in der NIS (BH29768) entsprechend einem Vorgehen in interventionellen Studien behandelt wurde, mit ihrer eigenen Kontrolle aus der HAVEN 3 möglich und zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der in der NIS (BH29768) dokumentierten Blutungsraten unter zulassungskonformer Prophylaxe mit FVIII-Präparaten wurde eine systematische bibliographische Recherche und eine systematische Suche in Studienregistern durchgeführt. Die Suchstrategien, Selektionskriterien und Ergebnisse sind als separater Bericht referenziert (21). Die Vergleichbarkeit wird in den folgenden Abbildungen anhand der ABR für behandelte Blutungen sowie für Gelenkblutungen demonstriert, da diese als wichtigstes Blutungsereignis am häufigsten berichtet wurde (siehe Abbildung 4-7 und Abbildung 4-8). Sowohl die

Teilpopulation-22 als auch die Teilpopulation-37 ordnen sich, unabhängig von der Berechnung der ABR (Mittelwert der ABR, Poisson-Modell oder Negativ-Binomial-Modell), in das Gesamtbild der berichteten ABR der interventionellen Studien ein. Eine Meta-Analyse wird im separaten Bericht (21) dargestellt.

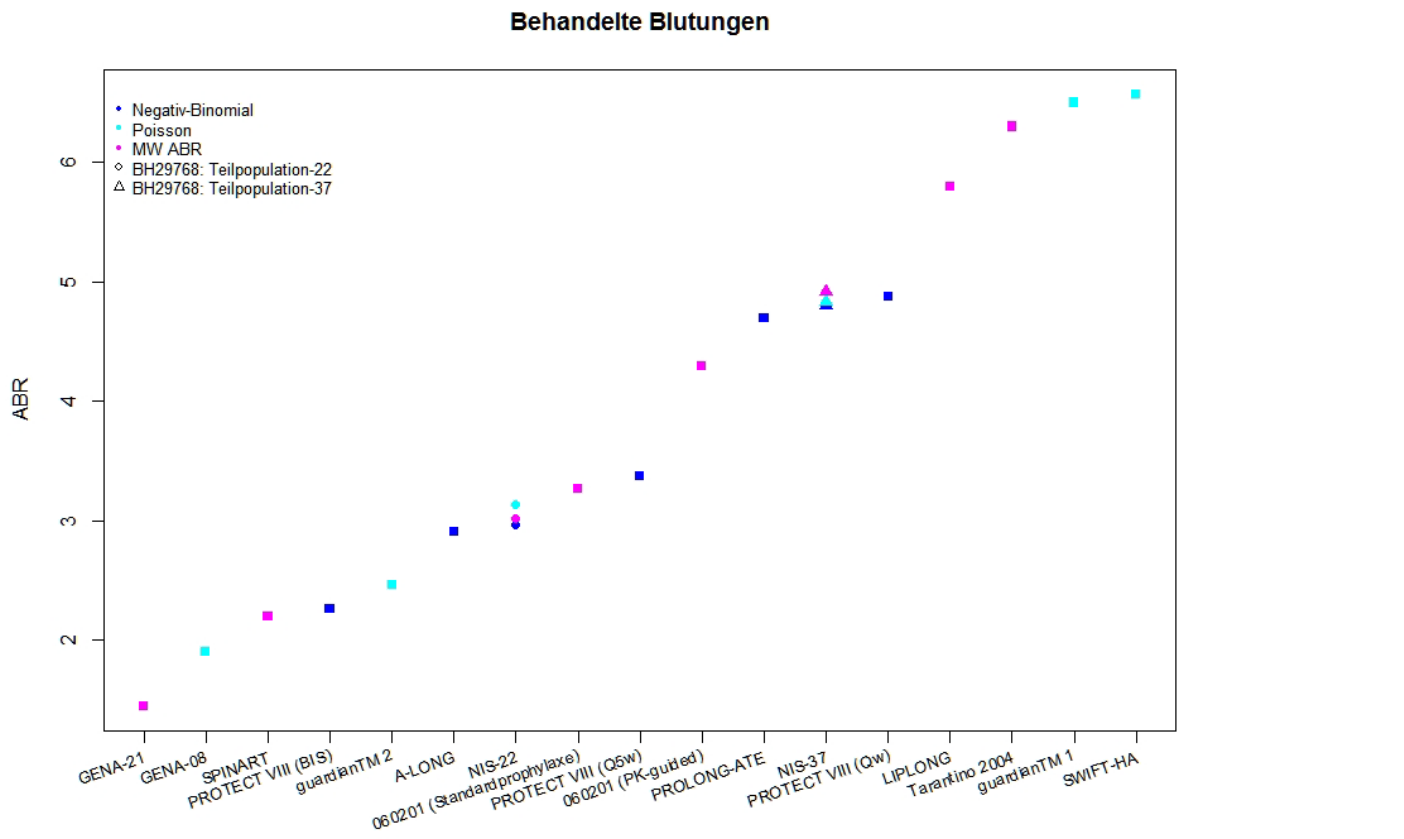


Abbildung 4-7: Behandelte Blutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien

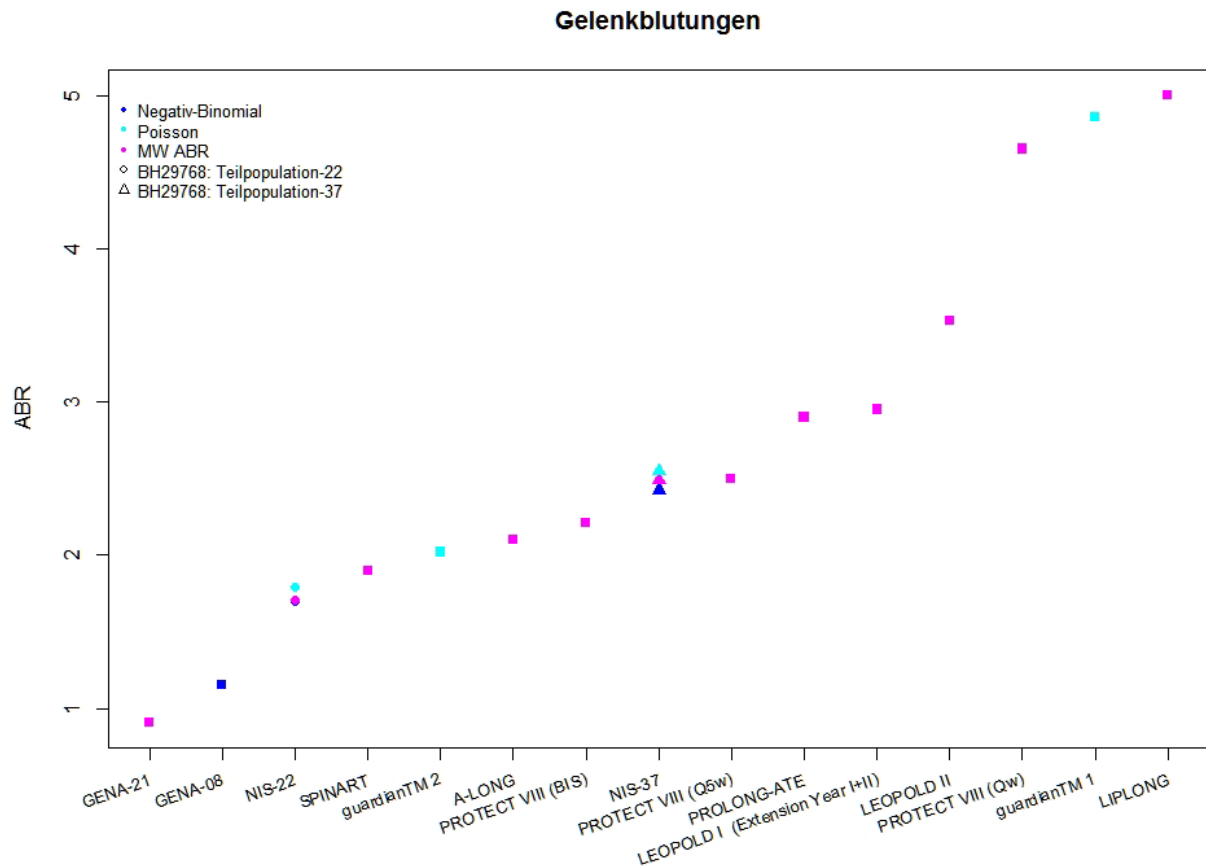


Abbildung 4-8: Gelenkblutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien

Durch das Umsetzen aller Kritikpunkte aus dem letzten Verfahren ist der intraindividuelle Vergleich der Teilpopulation-22 mit ihrer eigenen Kontrolle aus der HAVEN 3 adäquat und zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet.

4.3.2.2.3.1 ABR aller Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-61: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse. • ABR aller Blutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell Imputation: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS (BH29768) herangezogen, die prophylaktisch mit FVIII (in einer FI-konformen Dosierung) behandelt wurden, über den dokumentierten Beobachtungszeitraum ein formal therapietreues Verhalten (in Bezug auf die angewendete Wochendosis und die Dosierungsintervalle, s. Abschnitt 4.3.2.2.2.1) aufwiesen und anschließend in der HAVEN 3 auf Emicizumab umgestellt wurden (n = 22). Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Patienten in Arm D der HAVEN 3, die unter Emicizumab-Prophylaxe (Erhaltungsdosis) zwei oder mehr Blutungen hatten, konnten mit Zustimmung des klinischen Monitors die wöchentliche Emicizumab-Dosis auf 3 mg/kg KG erhöhen. Andere Gründe zur Dosiserhöhung mussten dem klinischen Monitor vorgelegt und final genehmigt werden. Patienten wurden nur bis zum Zeitpunkt der Hochtitration in die Analyse der annualisierten Blutungsrate eingeschlossen. Die Auswertungen für die Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G (Tabelle 4-161).
NIS (BH29768)	Definition und Instrument: Die Definition einer Blutung wurde von den Standardkriterien der ISTH adaptiert. (31) <u>Alle Blutungen</u> umfassen sowohl behandelte als auch unbehandelte Blutungen. Zwei unbehandelte Blutungen (keine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren vor Erfassung der zweiten Blutung) derselben Art und am gleichen anatomischen Ort wurden als eine Blutung betrachtet, sofern die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der ersten Blutung auftrat. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht in den Endpunkt „alle Blutungen“ eingeschlossen. Eine <u>behandelte Blutung</u> beschreibt ein Blutungsereignis, aufgrund dessen bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden. Ein zeitgleiches Auftreten einer Blutung sowie einer Behandlung wurde als behandelte Blutung angesehen. Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden als Paar angesehen (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutungs-episode zugeordnet), mit folgender Ausnahme: im Falle eines Auftretens mehrerer Blutungen an einem Tag wurde die darauffolgende Behandlung jeder einzelnen dieser Blutungen zugeordnet. Jede Blutung an einer anderen Stelle wurde als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Behandlung. Blutungen beginnen mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und enden 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinander lagen, als eine Blutung betrachtet). Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wurde als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Injektion. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht im Rahmen behandelter Blutungen berichtet. Behandelte Blutungsepisoden werden gesondert in Abschnitt 4.3.2.2.3.2 beschrieben. Blutungsereignisse wurden vom Patienten selbst mittels des BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. Erhebungszeitpunkte: Täglich
HAVEN 3 (BH30071)	Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-13. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Fazit	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden wurde in beiden im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben. Die Definition einer Blutung war identisch. Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

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 4-62: Verzerrungsaspekte für ABR aller Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Intraindividueller Vergleich – FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe				
Alle Blutungsepisoden	nein	ja	ja	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Die Analyse der Blutungsraten war ein Vergleich von zwei Behandlungsgruppen mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells. Um die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern der Patienten zu berücksichtigen, wurde die individuelle Beobachtungszeit in das Modell aufgenommen.

Blutungen wurden von den Patienten über ein mobiles elektronisches Handgerät mit dem validierten Fragebogen BMQ (Bleed/Medication Questionnaire) erfasst, welcher nach den Richtlinien der FDA (Food and Drug Administration) für die elektronische Aufzeichnung von Daten (21 Code of Federal Regulations, Part 11 (34, 35)) entwickelt wurde. Somit wurde eine sichere und akkurate Erhebung der Daten gewährleistet. Die Patienten wurden zum Umgang mit dem mobilen Handgerät geschult. Die Art der Blutungen kann mit der vom „Subcommittee of the Scientific and Standardization Committee (SSC) of the International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH)“ festgelegten Blutungsdefinitionen, die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, über den BMQ Fragebogen objektiv erhoben und ausgewertet werden.

Da der intraindividuelle Vergleich prospektiv geplant war, gab es weder Unterschiede in der Erhebung, noch in der Auswertung der Blutungsraten. Die Erhebung und Auswertung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Weiterhin wurde das Applikationsregime der FVIII-Prophylaxe über den BMQ erfasst und für die vorliegende Analyse nur Patienten ausgewertet, die über den gesamten Beobachtungszeitraum eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung erhalten haben. Die BMQ-Compliance-Rate war sowohl für die NIS (BH29768; FVIII-Prophylaxe 93,9 %) als auch für die HAVEN 3 (Emicizumab-Prophylaxe 97,8 %) hoch (69). Entsprechend kann von einer unverzerrten Bewertung ausgegangen werden, da die Vergleichbarkeit der Blutungsraten durch die prospektive Planung des intraindividuellen Vergleichs und die identische Erhebung und Auswertung sichergestellt wurde.

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

Das Verzerrungspotenzial wird für diesen Endpunkt als niedrig eingestuft.

Im Folgenden wird auf den intraindividuellen Vergleich derjenigen Patienten eingegangen, die in der HAVEN 3 eine Emicizumab-Prophylaxe erhielten und bei denen zuvor in der NIS (BH29768) eine Faktor VIII-Routineprophylaxe gemäß der deutschen Fachinformation durchgeführt wurde.

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

Hauptanalyse

ABR aller Blutungsepisoden

Tabelle 4-63: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

	FVIII-Prophylaxe N = 22	Emicizumab-Prophylaxe N = 22
Alle Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	4,58 [2,46; 8,53]	2,61 [1,41; 4,86]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,57 [0,36; 0,92]	
p-Wert	0,0197	
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	7 / 22 (31,8)	9 / 22 (40,9)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (72, 73)		

Die Emicizumab-Prophylaxe hat im Vergleich zu einer prophylaktischen, zulassungskonformen und über den gesamten Untersuchungszeitraum der NIS (BH29768) in formal therapie-

treuer Weise umgesetzten Therapie mit FVIII-Präparaten einen statistisch signifikanten Vorteil bei der Reduktion der ABR aller Blutungsepisoden (Reduktion um 43 %).

Die Analyse der Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G, Tabelle 4-161.

Unter Prophylaxe mit Emicizumab wiesen 41 % der Patienten null Blutungen auf, während dies unter FVIII-Prophylaxe bei nur 32 % der Patienten erzielt werden konnte.

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 ABR behandelte Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-64: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelte Blutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt ABR behandelte Blutungsepisoden im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse und einer ergänzenden Analyse. Hauptanalyse • ABR basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell Ergänzende Analyse: • ABR behandelte Spontanblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell Imputation und Zensierung: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS (BH29768) herangezogen, die prophylaktisch mit FVIII (in einer FI-konformen Dosierung) behandelt wurden, über den dokumentierten Beobachtungszeitraum ein formal therapietreues Verhalten (in Bezug auf die angewendete Wochendosis und die Dosierungsintervalle, s. Abschnitt 4.3.2.2.1) aufwiesen und anschließend in der HAVEN 3 auf Emicizumab umgestellt wurden (n = 22). Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Patienten in Arm D der HAVEN 3, die unter Emicizumab-Prophylaxe (Erhaltungsdosis) zwei oder mehr Blutungen hatten, konnten mit Zustimmung des klinischen Monitors die wöchentliche Emicizumab-Dosis auf 3 mg/kg KG erhöhen. Andere Gründe zur Dosiserhöhung mussten dem klinischen Monitor vorgelegt und final genehmigt werden. Patienten wurden nur bis zum Zeitpunkt der Hochtitration in die Analyse der annualisierten Blutungsrate eingeschlossen. Die Auswertungen für die Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G (Tabelle 4-162).
BH29768 (NIS)	Definition und Instrument: Die Definition einer Blutung wurde von den Standardkriterien der ISTH adaptiert. (31) Eine <u>behandelte Blutung</u> wurde als Blutungsereignis definiert, bei dem Gerinnungsfaktoren zur Behandlung von Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) verabreicht werden; ein zeitgleiches Auftreten einer Blutung sowie einer Behandlung wurde als behandelte Blutung angesehen; Eine Blutung und die erste Behandlung danach wurden als Paar angesehen (d. h. eine Behandlung wurde nur einer Blutungsepisode zugeordnet), mit folgender Ausnahme: im Falle eines Auftretens mehrerer Blutungen an einem Tag wurde die darauffolgende Behandlung jeder einzelnen dieser Blutungen zugeordnet. Jede Blutung an einer anderen Stelle wurde als separate Blutung eingestuft, unabhängig von der Zeit seit der letzten Behandlung. Blutungen beginnen mit dem ersten Anzeichen einer Blutung und enden 72 Stunden nach der letzten Behandlung der Blutung (während dieses Zeitraums werden alle Blutungssymptome an derselben Stelle oder Injektionen, die ≤ 72 Stunden auseinander lagen, als eine Blutung betrachtet). Jede Injektion zur Behandlung einer Blutung, die mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wurde, wurde als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung an der gleichen Stelle angesehen, unabhängig vom Zeitpunkt der letzten Injektion. Blutungen aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht im Rahmen behandelte Blutungen berichtet. Blutungsereignisse wurden vom Patienten selbst mittels des BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. Erhebungszeitpunkte: Täglich
HAVEN 3 (BH30071)	Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-16. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Fazit	Der Endpunkt ABR behandelte Blutungsepisoden wurde in allen im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben. Die Definition einer Blutung wurde identisch definiert. Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

Tabelle 4-65: Verzerrungsaspekte für ABR behandelte Blutungsepisoden – intraindividueller Vergleich

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Intraindividueller Vergleich – FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe				
Behandelte Blutungsepisoden	nein	ja	ja	ja

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

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

Hauptanalyse

ABR behandelter Blutungsepisoden

Tabelle 4-66: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

	FVIII-Prophylaxe N = 22	Emicizumab-Prophylaxe N = 22
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	2,97 [1,51; 5,83]	1,40 [0,74; 2,67]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,47 [0,26; 0,87]	
p-Wert	0,0153	
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	8 / 22 (36,4)	11 / 22 (50,0)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (72, 73)		

Die Emicizumab-Prophylaxe zeigt eine statistisch signifikante Reduktion der ABR aller behandelten Blutungen im Vergleich zur Prophylaxe mit FVIII-Präparaten. Die ABR wurde um 53 % reduziert.

Die Analyse der Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G, Tabelle 4-162.

Unter Prophylaxe mit Emicizumab hatten 50 % der Patienten null behandelte Blutungen, während dies unter FVIII-Prophylaxe nur 36 % der Patienten erreichten.

Ergänzende Analysen

ABR behandelter Blutungsepisoden nach Art

Tabelle 4-67: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

	FVIII-Prophylaxe N = 22	Emicizumab-Prophylaxe N = 22
Spontanblutungsepisoden		
ABR [95 % KI]	1,31 [0,58; 2,97]	0,80 [0,30; 2,11]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	0,61 [0,27; 1,37]	
p-Wert	0,2321	
Traumatische Blutungsepisoden		
ABR [95 % KI]	1,71 [0,93; 3,14]	0,60 [0,33; 1,11]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	0,35 [0,15; 0,82]	
p-Wert	0,0156	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (72)		

Die Analyse der Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G, Tabelle 4-162.

4.3.2.2.3.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-68: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse und einer ergänzenden Analyse. Hauptanalyse: • ABR von Gelenkblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell Ergänzende Analyse: • ABR für Zielgelenkblutungsepisoden basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell Imputation und Zensierung: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS (BH29768) herangezogen, die prophylaktisch mit FVIII (in einer FI-konformen Dosierung) behandelt wurden, über den dokumentierten Beobachtungszeitraum ein formal therapietreues Verhalten (in Bezug auf die angewendete Wochendosis und die Dosierungsintervalle, s. Abschnitt 4.3.2.2.2.1) aufwiesen und anschließend in der HAVEN 3 auf Emicizumab umgestellt wurden (n = 22). Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Patienten in Arm D der HAVEN 3, die unter Emicizumab-Prophylaxe (Erhaltungsdosis) zwei oder mehr Blutungen hatten, konnten mit Zustimmung des klinischen Monitors die wöchentliche Emicizumab-Dosis auf 3 mg/kg KG erhöhen. Andere Gründe zur Dosiserhöhung mussten dem klinischen Monitor vorgelegt und final genehmigt werden. Patienten wurden nur bis zum Zeitpunkt der Hochtitration in die Analyse der annualisierten Blutungsrate eingeschlossen. Die Auswertungen für die Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G (Tabelle 4-163).
NIS (BH29768)	Definition und Instrument: Gelenkblutungen wurden definiert als ungewöhnliches Gefühl („Aura“) im Gelenk, in Kombination mit den folgenden Anzeichen: • Zunehmende Schwellung oder Wärme der Hautstellen über dem betroffenen Gelenk; • Zunehmender Schmerz; • Progressive Bewegungseinschränkung oder erschwerte Bewegung der Gliedmaßen im Vergleich zu Baseline; Ein Zielgelenk wurde folgendermaßen definiert: Großes Gelenk (z. B. Hüfte, Ellbogen, Handgelenk, Schulter, Knie und Knöchel), in dem wiederholt Blutungen auftreten ($\geq$ drei Blutungen in dasselbe Gelenk innerhalb eines zusammenhängenden Zeitraums von sechs Monaten); Blutungsereignisse wurden vom Patienten selbst mit dem BMQ unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts berichtet. Erhebungszeitpunkte: Täglich
HAVEN 3 (BH30071)	Detaillierte Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-19. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt des Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage.
Fazit	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden wurde in allen im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben. Die Definition einer Blutung bzw. Gelenk-/Zielgelenkblutung wurde identisch definiert. Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

Tabelle 4-69: Verzerrungsaspekte für ABR von Gelenkblutungsepisoden – intraindividueller Vergleich

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Intraindividueller Vergleich – FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe				
Gelenkblutungsepisoden	nein	ja	ja	ja

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

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

Hauptanalyse

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-70: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

	FVIII-Prophylaxe N = 22	Emicizumab-Prophylaxe N = 22
Gelenkblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	1,71 [0,85; 3,41]	0,80 [0,35; 1,84]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,47 [0,20; 1,09]	
p-Wert	0,0774	
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	11/22 (50,0)	16/22 (72,7)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (72, 73)		

Die Auswertung der ABR von Gelenksblutungsepisoden zeigt eine deutliche Reduktion der ABR aller Gelenkblutungsepisoden der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur prophylaktischen Therapie mit FVIII-Präparaten um 53 %. Die Analyse der Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G, Tabelle 4-163.

Unter einer Prophylaxe mit Emicizumab hatten 73 % der Patienten null Gelenkblutungen, während unter FVIII-Prophylaxe bei 50 % der Patienten keine Gelenkblutung auftrat.

Ergänzende Analyse

ABR von Zielgelenkblutungsepisoden

Bei den Patienten, die in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossen wurden, sind weder im Verlauf der NIS noch im Verlauf der HAVEN 3 Zielgelenkblutungen aufgetreten (72).

4.3.2.2.3.4 Gesundheitszustand – intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-71: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt Gesundheitszustand im intraindividuellen Vergleich basiert auf einer Hauptanalyse und zwei Sensitivitäts-/Ergänzenden Analysen. Hauptanalyse: - Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte Sensitivitätsanalysen: - Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte Imputation und Zensurierung: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS (BH29768) herangezogen, die prophylaktisch mit FVIII (in einer FI-konformen Dosierung) behandelt wurden, über den dokumentierten Beobachtungszeitraum ein formal therapietreues Verhalten (in Bezug auf die angewendete Wochendosis und die Dosierungsintervalle, s. Abschnitt 4.3.2.2.2.1) aufwiesen und anschließend in der HAVEN 3 auf Emicizumab umgestellt wurden (n = 22). Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Die Auswertungen für die Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G (Tabelle 4-165).
BH29768 (NIS)	Definition und Instrument: Analog zur HAVEN 3 wurde der Gesundheitszustand mittels der visuellen Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L ermittelt, einem validen, generischen patientenberichteten Lebensqualitätsbogen. Die VAS umfasst den Wertebereich von null (schlimmster vorstellbarer Gesundheitszustand) bis 100 (bester vorstellbarer Gesundheitszustand). Angaben zum Gesundheitszustand des Patienten wurden mittels eines elektronischen Handgeräts vom Patienten selbst erfasst. Der Gesundheitszustand wurde nur von Erwachsenen und Jugendlichen erfasst. Kinder waren von der Analyse ausgeschlossen. Erhebungszeitpunkte: Alle vier Wochen und zum Zeitpunkt einer Blutung.
HAVEN 3 (BH30071)	Ausführliche Beschreibung der Operationalisierung in Tabelle 4-22. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt einer Blutung und alle vier Wochen.
Fazit	Der Endpunkt Gesundheitszustand wurde in beiden im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben (gleicher Fragebogen (EQ-5D-5L), patientenberichtete Erhebung unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts). Vergleichbarkeit ist damit gegeben.

Tabelle 4-72: Verzerrungsaspekte für Gesundheitszustand – intraindividueller Vergleich

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Intraindividueller Vergleich – FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe				
EQ-5D-VAS	nein	ja	ja	ja

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3

- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

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

Die Rücklaufquoten für den EQ-5D waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Sowohl in der NIS (BH29768; FVIII-Prophylaxe) als auch in der HAVEN 3 (Emicizumab-Prophylaxe) betrug die Rücklaufquote ≥ 70 % bis einschließlich Woche 25.

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

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

Tabelle 4-73: EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der NIS und der HAVEN 3 (Teilpopulation-22)

Zeitpunkt	FVIII-Prophylaxe		Emicizumab-Prophylaxe	
	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)
Studienbeginn	22 / 22 (100)	21 / 22 (95,5)	22 / 22 (100)	19 / 22 (86,4)
Woche 13	22 / 22 (100)	17 / 22 (77,3)	22 / 22 (100)	21 / 22 (95,5)
Woche 25	22 / 22 (100)	18 / 22 (81,8)	22 / 22 (100)	21 / 22 (95,5)
Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (74)				

Hauptanalyse

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

Tabelle 4-74: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
2 / 18 (11,1)	3 / 18 (16,7)	-	-	-	-

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle:** (74)

Die Response-Raten unter Anwendung der validierten MID (10 Punkte) für die Analyse der EQ-5D-VAS sind aufgrund der geringen Fallzahl wenig aussagekräftig. Die Analyse der Teilpopulation-37 zeigt keinen klinisch relevanten Unterschied hinsichtlich der beiden untersuchten Therapieregime (siehe Anhang 4-G, Tabelle 4-165).

Sensitivitätsanalysen

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

Tabelle 4-75: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich mit Emicizumab (Teilpopulation-22)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
3 / 18 (16,7)	5 / 18 (27,8)	-	-	-	-

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle:** (74)

4.3.2.2.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-76: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Studie	Operationalisierung
	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität im intraindividuellen Vergleich basiert auf zwei Hauptanalysen und zugehörigen Sensitivitäts-/Ergänzenden Analysen. Hauptanalyse: - o Haem-A-QoL Gesamtscore: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung um 10 Punkte - o Haemo-QoL-SF Gesamtscore (Jugendliche): Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 5 Punkte Ergänzende Analysen: - o Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung (entsprechend der jeweiligen MIDs, siehe unten) für die Haem-A-QoL-Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Sport & Freizeit“, „Arbeit und Schule“, „Umgang mit der Hämophilie“, „Einfluss der Behandlung“, „Gedanken über die Zukunft“, „Familienplanung“, „Beziehungen oder Partnerschaft“ - o Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung (entsprechend der jeweiligen MIDs, siehe unten) für die Haemo-QoL-SF Dimensionen „körperliche Gesundheit“, „Gefühle“, „Einstellung zu sich selbst“, „Familie“, „Freunde“, „andere Menschen“, „Sport und Schule“, „Umgang mit der Hämophilie“, „Einfluss der Behandlung“; Imputation: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS (BH29768) herangezogen, die prophylaktisch mit FVIII (in einer FI-konformen Dosierung) behandelt wurden, über den dokumentierten Beobachtungszeitraum ein formal therapietreues Verhalten (in Bezug auf die angewendete Wochendosis und die Dosierungsintervalle, s. Abschnitt 4.3.2.2.1) aufwiesen und anschließend in der HAVEN 3 auf Emicizumab umgestellt wurden (n = 22). Für die Analysen des Haem-A-QoL wurden alle Patienten analysiert, die mindestens 18 Jahre alt waren. Für den Haemo-QoL-SF wurden alle Patienten zwischen 12 und 18 Jahren analysiert. Insgesamt wurden alle Patienten analysiert, für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag. Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Die Auswertungen für die Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G (Tabelle 4-167 und Tabelle 4-168).
NIS (BH29768)	Definition und Instrument: Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden unter Verwendung der krankheitsspezifischen Fragebögen Haem-A-QoL (erwachsene Patienten ≥ 18 Jahre) bzw. Haemo-QoL-SF (Kinder und Jugendliche im Alter von acht bis 17 Jahre) unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts erhoben. Eine retrospektive Eintragung der Daten war nicht möglich. Erhebungszeitpunkte: Alle vier Wochen (± 3 Tage)
HAVEN 3 (BH30071)	Ausführliche Beschreibung der Operationalisierung, einschließlich Responderkriterien (für Erwachsene und Jugendliche) in Tabelle 4-27. Erhebungszeitpunkte: Alle vier Wochen;
Fazit	Der Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in beiden im intraindividuellen Vergleich verwendeten Studien gleichermaßen erhoben (gleicher krankheitsspezifischer Fragebogen, patientenberichtete Erhebung unter Verwendung eines elektronischen Handgeräts). Es bestand lediglich ein Unterschied im Erhebungszeitpunkt des Endpunktes, was jedoch keinen Einfluss auf die Vergleichbarkeit der Ergebnisse hat.

Tabelle 4-77: Verzerrungsaspekte für Gesundheitsbezogene Lebensqualität – intraindividueller Vergleich

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Intraindividueller Vergleich – FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe				
Haem-A-QoL	nein	ja	ja	ja
Haemo-QoL-SF	nein	ja	ja	ja

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Die Erhebung der patientenberichteten Fragebögen Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Für alle Visiten nach Baseline wurde die Anzahl der Patienten mit nicht-fehlenden Werten des Haem-A-QoL und des Haemo-QoL-SF in Relation zur Anzahl der zum jeweiligen Zeitpunkt noch behandelten Patienten gesetzt.

Die Rücklaufquoten für den Haem-A-QoL waren sowohl in der NIS (BH29768; FVIII-Prophylaxe) als auch in der HAVEN 3 (Emicizumab-Prophylaxe) $\geq 70\%$ bis einschließlich Woche 25.

Insgesamt wurde der Haemo-QoL-SF nur von wenigen Patienten ausgefüllt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass nur zwei Patienten in der Teilpopulation-22 unter 18 Jahren waren und somit den Haemo-QoL-SF Fragebogen ausgefüllt haben.

Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt für Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem Haem-A-QoL insgesamt als hoch eingestuft.

Der Haemo-QoL-SF wird aufgrund der geringen Patientenzahlen nicht bewertet.

Tabelle 4-78: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der NIS und der HAVEN 3 (Teilpopulation-22)

Zeitpunkt	FVIII-Prophylaxe (NIS)		Emicizumab-Prophylaxe (HAVEN 3)	
	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Haem-A-QoL				
Studienbeginn	20 / 20 (100)	19 / 20 (95,0)	20 / 20 (100)	17 / 20 (85,0)
Woche 13	20 / 20 (100)	16 / 20 (80,0)	20 / 20 (100)	20 / 20 (100)
Woche 25	20 / 20 (100)	16 / 20 (80,0)	20 / 20 (100)	19 / 20 (95,0)
Haemo-QoL SF				
Studienbeginn	2 / 2 (100)	2 / 2 (100)	2 / 2 (100)	2 / 2 (100)
Woche 13	2 / 2 (100)	1 / 2 (50,0)	2 / 2 (100)	1 / 2 (50,0)
Woche 25	2 / 2 (100)	2 / 2 (100)	2 / 2 (100)	1 / 2 (50,0)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rücklaufquote basiert auf dem Gesamtscore der ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (75, 76)				

Hauptanalyse

Haem-A-QoL (Erwachsene)

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

Tabelle 4-79: Haem-A-QoL-Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 7 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
7 / 16 (43,8)	4 / 16 (25,0)	-0,19 [-0,54 ; 0,17]	0,43 [0,08; 2,25]	0,57 [0,19; 1,74]	0,3236
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (75)					

Die Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde unter Anwendung der validierten MID (7 Punkte) für die Analyse des Haem-A-QoL Gesamtscores durchgeführt. Der Vergleich der Anteile der Patienten mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung zeigte – bei insgesamt sehr kleinen Fallzahlen – keinen statistisch signifikanten Effekt zwischen den beiden untersuchten Therapieregimen.

Die Ergebnisse zur Teilpopulation-37 sind in Anhang 4-G, Tabelle 4-167, zu finden. Die Ergebnisse können durch eine am ehesten als „Referenzshift“ beschreibbare Erscheinung bedingt sein (siehe dazu Abschnitt 4.3.1.3.1.5), welche die Aussagekraft von Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen im Längsschnitt einschränkt.

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)*Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 5 Punkte*

Tabelle 4-80: Haemo-QoL-SF Gesamtscore: Anteil Patienten mit Verbesserung um 5 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
2 / 2 (100,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (76)					

Die Responderanalyse zur Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Jugendlichen wurde unter Anwendung der validierten MID (5 Punkte) für die im Studienprotokoll präspezifizierte Analyse des Haemo-QoL-SF Gesamtscores durchgeführt. Die Analyse erbrachte bei kleiner Fallzahl keinen klinisch relevanten Effekt zu Gunsten eines der beiden untersuchten prophylaktischen Therapieregime.

Die Ergebnisse aus der Analyse der Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G, Tabelle 4-168.

Ergänzende Analysen

Haem-A-QoL (Erwachsene)

Haem-A-QoL: Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haem-A-QoL-Dimensionen (Erwachsene)

Tabelle 4-81: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haem-A-QoL Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
2 / 2 (100)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Gefühle“					
3 / 16 (18,8)	4 / 16 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
1 / 16 (6,3)	4 / 16 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Sport & Freizeit“					
5 / 8 (62,5)	1 / 8 (12,5)	-	-	-	-
Dimension „Arbeit und Schule“					
2 / 12 (16,7)	2 / 12 (16,7)	-	-	-	-
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
5 / 16 (31,3)	4 / 16 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Behandlung“					
6 / 16 (37,5)	11 / 16 (68,8)	0,31 [-0,06; 0,69]	3,67 [0,69; 19,62]	1,83 [0,82; 4,08]	0,1376
Dimension „Gedanken über die Zukunft“					
2 / 16 (12,5)	6 / 16 (37,5)	-	-	-	-
Dimension „Familienplanung“					
4 / 7 (57,1)	1 / 7 (14,3)	-	-	-	-
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“					
3 / 16 (18,8)	3 / 16 (18,8)	-	-	-	-
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (75)					

Die Responderanalyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haem-A-QoL wurde unter Anwendung der jeweils validierten MID durchgeführt.

In der Dimension „Behandlung“ zeigte sich ein Vorteil der Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit FVIII-Präparaten. In den weiteren Dimensionen zeigten sich bei geringen Fallzahlen sowohl in der Teilpopulation-22 als auch in der Teilpopulation-37 (siehe Anhang 4-G, Tabelle 4-167) keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden therapeutischen Ansätzen.

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)

Haemo-QoL-SF: Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haemo-QoL-SF Dimensionen (Jugendliche)

Tabelle 4-82: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der jeweiligen MIDs für Haemo-QoL-SF Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Gesamtscore					
2 / 2 (100,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
2 / 2 (100,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Gefühle“					
2 / 2 (100,0)	0 / 2 (0,0)	-	-	-	-
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
1 / 2 (50,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Sport & Schule“					
1 / 2 (50,0)	0 / 2 (0,0)	-	-	-	-
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
1 / 2 (50,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Behandlung“					
1 / 2 (50,0)	0 / 2 (0,0)	-	-	-	-
Dimension „Familie“					
2 / 2 (100,0)	0 / 2 (0,0)	-	-	-	-
Dimension „Freunde“					
2 / 2 (100,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Andere Personen“					
0 / 2 (0,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (76)					

Auch die Responderanalyse zur Verbesserung der einzelnen Dimensionen des Haemo-QoL-SF bei Jugendlichen wurde unter Anwendung der jeweils validierten MID durchgeführt und zeigte bei kleinen Fallzahlen sowohl in der Teilpopulation-22 als auch in der Teilpopulation-37 (siehe Anhang 4-G, Tabelle 4-168) keine klinisch relevanten Unterschiede zwischen beiden therapeutischen Ansätzen.

4.3.2.2.3.6 Verträglichkeit – intraindividueller Vergleich

Tabelle 4-83: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit

Studie	Operationalisierung										
	Für die Nutzendimension Verträglichkeit werden im intraindividuellen Vergleich folgende Endpunkte ausgewertet: • Generelle Verträglichkeit UE; UE Grad 3; UE Grad 4; SUE; UE, die zum Behandlungsabbruch führten; UE mit tödlichem Ausgang • AESI Analyse: Für den intraindividuellen Vergleich wurden die Patienten aus der NIS (BH29768) herangezogen, die prophylaktisch mit FVIII (in einer FI-konformen Dosierung) behandelt wurden, über den dokumentierten Beobachtungszeitraum ein formal therapietreues Verhalten (in Bezug auf die angewendete Wochendosis und die Dosierungsintervalle, s. Abschnitt 4.3.2.2.1) aufwiesen und anschließend in der HAVEN 3 auf Emicizumab umgestellt wurden (n = 22). Es wurde keine Imputation fehlender Werte vorgenommen. Die Operationalisierung der Analysen zur Verträglichkeit ist nachfolgend separat für die beiden Studien beschrieben, die für den intraindividuellen Vergleich herangezogen werden. Die Auswertungen für die Teilpopulation-37 findet sich in Anhang 4-G (Tabelle 4-85).										
NIS (BH29768)	Die Operationalisierung der Analysen zur generellen Verträglichkeit ist nachfolgend beschrieben: • Patienten mit UE Ein UE umfasst jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß MedDRA (41) kodiert und durch den Prüfarzt bzgl. der Kriterien für SUE und Schweregrad nach WHO Toxicity Grading Scale (42) eingestuft. Die Daten zu den UE wurden nach Häufigkeit und nach Schweregrad WHO Toxicity Grading Scale 2003 dargestellt. Im Folgenden werden die unterschiedlichen Schweregrade tabellarisch aufgeführt: <table border="1"> <thead> <tr> <th>WHO-Schweregrad</th><th>Beschreibung</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schweregrad 1 (mild)</td><td>vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr> <tr> <td>Schweregrad 2 (moderat)</td><td>leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.</td></tr> <tr> <td>Schweregrad 3 (schwer)</td><td>deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.</td></tr> <tr> <td>Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)</td><td>drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.</td></tr> </tbody> </table> Patienten, bei denen verschiedene Ereignisse unterschiedlichen Schweregrades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. • Patienten mit SUE Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllte: - o tödlich, - o lebensbedrohlich, - o einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erforderlich, - o zu andauernder oder signifikanter Behinderung / Unfähigkeit führend, - o eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend, - o medizinisch signifikant oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern. Patienten, bei denen mehrere SUE unterschiedlichen Grades auftraten, wurden nur einmal entsprechend dem höchsten Schweregrad der aufgetretenen Ereignisse gezählt. Schwerwiegende Blutungen wurden in einem Gerät zur elektronischen Erfassung von Patientenergebnissen (ePRO, Electronic Patient Reported Outcomes) festgehalten und als SUE berichtet. Neu aufgetretene, nicht-schwerwiegende Blutungen wurden ausschließlich im ePRO Gerät festgehalten und nicht als UE gezählt.	WHO-Schweregrad	Beschreibung	Schweregrad 1 (mild)	vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.	Schweregrad 2 (moderat)	leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.	Schweregrad 3 (schwer)	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.	Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)	drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.
WHO-Schweregrad	Beschreibung										
Schweregrad 1 (mild)	vorübergehende oder leichte Beschwerden (<48 Stunden), bei denen kein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.										
Schweregrad 2 (moderat)	leichte bis mittelschwere Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe benötigt werden kann, aber kein oder nur ein minimales medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist.										
Schweregrad 3 (schwer)	deutliche Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der in der Regel Hilfe und ein medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt ist hier möglich.										
Schweregrad 4 (lebensbedrohlich)	drastische Einschränkung der körperlichen Aktivität, bei der Hilfe und ein erhebliches medizinisches Eingreifen oder eine Therapie erforderlich ist. Ein Krankenhausaufenthalt oder eine Hospizversorgung ist hier wahrscheinlich.										

• **Patienten mit AESI**

AESI sind aus Sicht der Arzneimittelsicherheit speziell für die Prüfmedikation definierte, nicht-schwerwiegende oder schwerwiegende UE die auf Basis der toxikologischen Eigenschaften, nicht-klinischer und vorliegender klinischer Daten sowie Erfahrungen mit verwandten Substanzen vor Studienbeginn vom Sponsor im Studienprotokoll präzise definiert werden, um deren enge Überwachung und direkte Berichterstattung an die Abteilung Arzneimittelsicherheit des pU zu gewährleisten. Dies gilt auch, wenn die UE gemäß üblicher regulatorischer Kriterien als nicht schwerwiegend eingestuft werden. Laut Beobachtungsplan (77) wurden in der NIS (BH29768) keine AESI definiert. Da jedoch alle UE gemäß der aktuellsten Version des MedDRA kodiert wurden, war eine Analyse von diesen speziellen UE möglich.

Bei dem AESI „Potentieller medikamentös-induzierter Leberschaden (definiert als > 3x Erhöhung der AST/ALT gegenüber Ausgangswert, kombiniert mit > 2x ULN Bilirubin oder Ikterus (Hy's Gesetz))“ handelt es sich um ein kombiniertes UE, für das keine gesonderte MedDRA-Kodierung vorliegt.

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

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

HAVEN 3 (BH30071) Die Operationalisierung der Verträglichkeit der HAVEN 3, einschließlich der separat dargestellten Endpunkte UE, SUE und AESI, kann der Tabelle 4-32 entnommen werden.

Fazit Die Operationalisierung der Verträglichkeit über alle zwei Studien hinweg ist vergleichbar und wird als ausreichend für den intraindividuellen Vergleich erachtet.

Tabelle 4-84: Verzerrungsaspekte für Verträglichkeit – intraindividueller Vergleich

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
Intraindividueller Vergleich – FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe				
UE	nein	ja	ja	ja
UE Grad 3	nein	ja	ja	ja
UE Grad 4	nein	ja	ja	ja
SUE	nein	ja	ja	ja
Behandlungsabbruch wegen UE	nein	ja	ja	ja

In der NIS (BH29768) wurden UE ab Einschluss in die Studie bis zur Beendigung der Beobachtung erfasst. In der HAVEN 3 wurden UE ab Beginn der Behandlung bis 24 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen Folgetherapie oder dem betrachteten Datenschnitt erfasst. Diese ungleiche Erhebung aufgrund des längeren Dokumentationszeitraums der UE in HAVEN 3 führt zu einer konservativen Schätzung des Behandlungseffektes.

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der Daten zur Verträglichkeit bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlungen erhalten hatten und die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

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

Es wurden keine sonstigen, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Aspekte identifiziert.

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

Für UE von WHO-Grad 3 und Grad 4 und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wird für diese beiden Kategorien als niedrig eingestuft.

Hauptanalyse

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-85: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		Emicizumab-Prophylaxe vs. FVIII-Prophylaxe		
	FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	RR [95% KI] rRR [95% KI] p-Wert	OR [95% KI]	ARR [95% KI]
UE	13 / 22 (59,1)	20 / 22 (90,9)	1,54 [1,07; 2,22] 0,65 [0,45; 0,94] 0,0206	6,92 [1,34; 35,70]	0,32 [0,09; 0,55]
UE Grad 3*	3 / 22 (13,6)	3 / 22 (13,6)	-	-	-
UE Grad 4*	0 / 22 (0,0)	1 / 22 (4,5)	-	-	-
SUE	2 / 22 (9,1)	3 / 22 (13,6)	-	-	-
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 22 (0,0)	0 / 22 (0,0)	-	-	-
UE mit tödlichem Ausgang	0 / 22 (0,0)	0 / 22 (0,0)	-	-	-

Abkürzungen: *: Einteilung der Ereignisse gemäß WHO Toxicity Grading Scale 2003; Ereignisse können unabhängig davon auch zu SUEs gezählt werden; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; -: Weniger als zehn Events; **Quelle:** (78)

Bis zu den aktuellen Datenschnitten (HAVEN 3: 07. Februar 2018, NIS: 27. Juni 2017) traten bei 20 (90,9 %) Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe und bei 13 (59,1 %) Patienten unter FVIII-Prophylaxe UE jeglicher Art und Schwere auf. Der signifikante Unterschied kommt dabei durch das vermehrte Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle (Emicizumab-Prophylaxe: zehn (45,5 %) Patienten, FVIII-Prophylaxe: keine), Arthralgien (Emicizumab-Prophylaxe: sieben (31,8 %) Patienten, FVIII-Prophylaxe: ein (4,5 %) Patient) und Nasopharyngitis (Emicizumab: fünf (22,7 %) Patienten, FVIII-Prophylaxe: keine) zustande.

Es traten unter Emicizumab-Prophylaxe bei drei (13,6 %) Patienten und unter FVIII-Prophylaxe bei zwei (9,1 %) Patienten SUE auf. Die aufgetretenen SUE sind in Tabelle 4-86 aufgeführt.

Tabelle 4-86: Übersicht der aufgetretenen SUE aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Ereignis	Emicizumab-Prophylaxe	FVIII-Prophylaxe	Grad	Ausgang
Auftreten von Nierensteinen	2	-	3	reversibel
Hirnblutung	1	-	4	reversibel mit Folgeschäden
Mallory-Weiss Syndrom	1	-	2	reversibel
Nierenkolik	-	1	3	reversibel
Perikoronitis/ Entzündung des Zahnfleisches im Zusammenhang mit erschwertem Zahndurchbruch	-	1	3	reversibel
Subperiostealer Abszess	1	-	3	reversibel
Quelle: (78)				

Der Patient mit der Hirnblutung litt unter einer halbseitigen Empfindungsstörung und wurde daraufhin hospitalisiert. Ein MRT bestätigte die Diagnose Hirnblutung. Es war keine Operation erforderlich. Der Patient konnte das Krankenhaus nach sieben Tagen wieder verlassen. Die Emicizumab-Therapie wurde aufgrund des SUE nicht verändert.

Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI) – Intraindividueller Vergleich (Teilpopulation-22)

Bei keinem Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe und unter FVIII-Prophylaxe trat ein AESI auf.

4.3.2.2.3.7 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

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

Von insgesamt 140 geplanten Interaktionstests konnten wegen der geringen Anzahl an Patienten und Ereignissen nur 13 Interaktionstests durchgeführt werden. Mit den in diesem Abschnitt dargestellten Analysen ergibt sich für den intraindividuellen Vergleich (FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe) insgesamt nur eine Subgruppe mit einem signifikanten Interaktionstest.

Tabelle 4-87: Anzahl geplanter Interaktionstests

	Morbidität und Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit
Anzahl der Endpunkte	25	5
Anzahl der Subgruppen	5	3
Durchführbare Subgruppenanalysen maximal	125	15
Durchgeführte Subgruppenanalysen ^a	12	1
Durchgeführte Subgruppenanalysen insgesamt ^a	13	
^a Wenn in einer Subgruppe insgesamt weniger als 10 Patienten beobachtet wurden und in den Responder-Analysen zusätzlich weniger als 10 Ereignisse beobachtet wurden oder der Interaktionstest nicht ermittelbar war oder der Effektschätzer und zugehörige KI nicht ermittelbar waren, wurde auf Subgruppenanalysen verzichtet. Diese hätten einzig eine Beschreibung der Häufigkeiten der Ereignisse in den Subgruppenkategorien eines Behandlungsarms als Information.		

Dies betrifft die Subgruppe Region für die Endpunkte Gelenkblutungsepisoden. Die Subgruppe Region untergliedert sich in die Kategorien „Europa“, welche 11 Patienten enthält, und „Andere“, welche 11 Patienten enthält. Der Interaktionstest wird bei dieser geringen Anzahl an Patienten und Ereignissen als nicht belastbar erachtet. Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Hinweis dafür, dass unter einer Emicizumab-Prophylaxe die Region einen Einfluss auf die Anzahl der Blutungen hat. Deshalb wird Region nicht als relevanter Effektmodifikator betrachtet.

Insgesamt ist weder aus methodischer noch aus medizinischer Sicht eine gesonderte Betrachtung einzelner Subgruppen-Kategorien erforderlich.

Annualisierte Blutungsrate

Tabelle 4-88: Subgruppenanalysen für ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	FVIII-Prophylaxe		Emicizumab-Prophylaxe		FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95 % KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95 % KI]	ABR-Verhältnis [95 % KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	2 (9,1)	-	2 (9,1)	-	-	-
	≥ 18 Jahre	20 (90,9)	4,27 [2,09; 8,74]	20 (90,9)	2,86 [1,55; 5,25]	0,67 [0,42; 1,05] 0,0820	
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	15 (68,2)	4,25 [2,05; 8,81]	15 (68,2)	2,69 [1,54; 4,70]	0,63 [0,35; 1,16] 0,1375	0,9892
	Andere	6 (27,3)	3,56 [0,00; > 999.999]	6 (27,3)	2,30 [< 0,001; > 999.999]	0,65 [0,47; 0,89] 0,0066	
	Unbekannt	1 (4,5)	-	1 (4,5)	-	-	
Region	Europa	11 (50,0)	4,01 [1,53; 10,49]	11 (50,0)	3,13 [1,68; 5,83]	0,78 [0,38 ; 1,59] 0,4936	0,1536
	Andere	11 (50,0)	5,19 [2,33; 11,53]	11 (50,0)	2,07 [0,60; 7,13]	0,40 [0,18 ; 0,87] 0,0206	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; SG: Subgruppe; Quelle: (72)							

Tabelle 4-89: Subgruppenanalysen für ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	FVIII-Prophylaxe		Emicizumab-Prophylaxe		FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95 % KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95 % KI]	ABR-Verhältnis [95 % KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	2 (9,1)	-	2 (9,1)	-	-	-
	≥ 18 Jahre	20 (90,9)	3,03 [1,47; 6,26]	20 (90,9)	1,55 [0,83; 2,92]	0,51 [0,28; 0,96] 0,0355	
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	15 (68,2)	4,01 [2,02; 7,96]	15 (68,2)	1,91 [0,98; 3,70]	0,48 [0,25; 0,91] 0,0235	0,3166
	Andere	6 (27,3)	-	6 (27,3)	-	-	
	Unbekannt	1 (4,5)	-	1 (4,5)	-	-	
Region	Europa	11 (50,0)	3,61 [1,44; 9,04]	11 (50,0)	2,11 [0,98; 4,55]	0,59 [0,29; 1,17] 0,1275	-
	Andere	11 (50,0)	2,26 [0,87; 5,89]	11 (50,0)	0,64 [0,28; 1,46]	0,28 [0,09; 0,92] 0,0365	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; SG: Subgruppe; Quelle: (72)							

Tabelle 4-90: Subgruppenanalysen für ABR Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	FVIII-Prophylaxe		Emicizumab-Prophylaxe		FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe	
		Anzahl Patienten n (%)	ABR [95 % KI]	Anzahl Patienten n (%)	ABR [95 % KI]	ABR-Verhältnis [95 % KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	2 (9,1)	-	2 (9,1)	-	-	-
	≥ 18 Jahre	20 (90,9)	1,81 [0,89; 3,69]	20 (90,9)	0,89 [0,39; 2,02]	0,49 [0,21; 1,14] 0,0991	
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	15 (68,2)	2,16 [1,01; 4,63]	15 (68,2)	1,15 [0,50; 2,65]	0,53 [0,22; 1,30] 0,1664	0,5267
	Andere	6 (27,3)	0,58 [0,17; 1,95]	6 (27,3)	0,16 [0,03; 0,83]	0,28 [0,03; 2,91] 0,2833	
	Unbekannt	1 (4,5)	-	1 (4,5)	-	-	
Region	Europa	11 (50,0)	1,60 [0,55; 4,63]	11 (50,0)	1,51 [0,68; 3,33]	0,94 [0,42; 2,11] 0,8821	0,0264
	Andere	11 (50,0)	1,76 [0,70; 4,47]	11 (50,0)	0,09 [0,01; 0,55]	0,05 [0,01; 0,46] 0,0082	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; SG: Subgruppe; Quelle: (72)							

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 4-91: Subgruppenanalysen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Erwachsene) aus intraindividuellem Vergleich (Haem-A-QoL Dimension „Behandlung“) (Teilpopulation-22)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)		FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe			
		FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Rasse / Ethnie	Kaukasisch	4 / 11 (36,4)	10 / 11 (90,9)	0,55 [0,16; 0,93]	17,50 [1,06; 288,17]	2,50 [1,04; 6,01] 0,0405	-
	Andere	2 / 5 (40,0)	1 / 5 (20,0)	-	-	-	
Region	Europa	4 / 10 (40,0)	9 / 10 (62,5)	0,50 [0,08; 0,92]	13,50 [0,80; 228,53]	2,25 [0,95; 5,34] 0,0659	0,4843
	Andere	2 / 6 (33,3)	2 / 6 (33,3)	-	-	-	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SG: Subgruppe; **Quelle:** (75)

Verträglichkeit

Tabelle 4-92: Subgruppenanalysen für Verträglichkeit (UE) aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-22)

Subgruppe (SG)	SG-merkmal	Patienten mit Ereignis n/N (%)		FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe			
		FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI] p-Wert	p-Wert Test auf Interaktion
Alter	< 18 Jahre	0 / 2 (0,0)	1 / 2 (50,0)	-	-	-	-
	≥ 18 Jahre	13 / 20 (65,0)	19 / 20 (95,0)	0,30 [0,06; 0,54]	10,23 [0,98; 106,99]	1,46 [1,03; 2,08] 0,0350	
Region	Europa	8 / 11 (72,7)	10 / 11 (90,9)	0,18 [-0,05; 0,41]	3,75 [0,63; 22,24]	1,25 [0,92; 1,70] 0,1582	0,2320
	Andere	5 / 11 (45,5)	10 / 11 (90,9)	0,46 [0,07; 0,84]	12,00 [0,80; 179,70]	2,00 [0,96; 4,16] 0,0640	

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; SG: Subgruppe; **Quelle:** (78)

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 0 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 0 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 4-93: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studien-dauer	Therapiearme
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A: Emicizumab-Prophylaxe Arm B: Emicizumab-Prophylaxe Arm D: Emicizumab-Prophylaxe
HAVEN 4 (BO39182)	ja	ja	laufend	24 Wochen*	<u>Run-In-Phase:</u> Emicizumab-Prophylaxe <u>Expansionsphase:</u> Emicizumab-Prophylaxe
HAVEN 5 (YO39309)	nein	ja	laufend	24 Wochen*	Arm A: Emicizumab-Prophylaxe (1x/Woche) Arm B: Emicizumab-Prophylaxe (1x/Monat) Arm C: Bedarfsbehandlung FVIII
HOHOEMI (JO39881)	ja	nein	laufend	24 Wochen*	Emicizumab-Prophylaxe (alle 2 Wochen) Emicizumab-Prophylaxe (alle 4 Wochen)

*Beobachtungsdauer pro Patient

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-93 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 13. Februar 2019

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-93 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-94: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
HAVEN 5 (YO39309)	A3, A6

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.

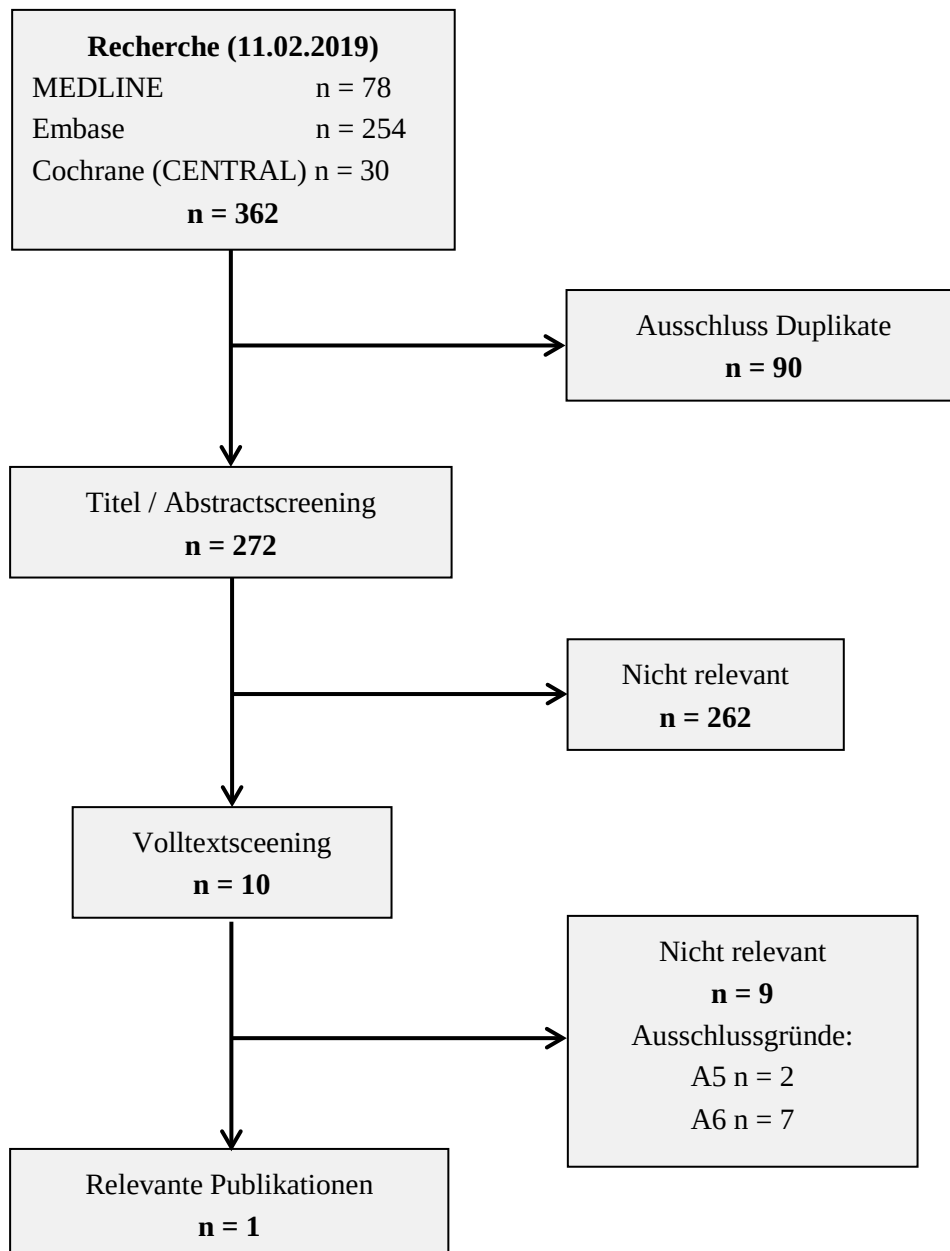


Abbildung 4-9: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von weiteren Studien mit Emicizumab wurde entsprechend der IQWiG-Vorgaben in den Datenbanken MEDLINE®, EMBASE®, sowie in CENTRAL am 11. Februar 2019 durchgeführt. Die entsprechenden Suchstrategien sind in Anhang 4-A4 dokumentiert.

Das Flussdiagramm in Abbildung 4-9 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen. Die Selektion der relevanten Studien entsprechend der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-1) wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander vorgenommen und abgestimmt.

Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 272) anhand der vordefinierten Ein- und Ausschlusskriterien auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet. Es wurde eine Publikation als potenziell relevant bewertet, im Volltext gesichtet und abschließend als relevant eingestuft. Diese Publikation ist der Zulassungsstudie HAVEN 3 (BH30071) zuzuordnen (30).

4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-4) 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 4-95: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HAVEN 3 (BH30071)	Clinicaltrials.gov (25) EU-CTR (26) WHO ICTRP (28, 27) PharmNet.Bund (29)	ja	ja	laufend
HAVEN 4 (BO39182)	Clinicaltrials.gov (79) EU-CTR (80) WHO ICTRP (81, 82)	ja	nein	laufend
HOHOEMI (JO39881)	WHO ICTRP (83)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie, falls vorhanden, der im Studienregister aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. EU-CTR: EU Clinical Trials Register; ICTRP: International Clinical Trials Registry Platform; WHO: World Health Organization				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die systematische Studienregisterrecherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit Emicizumab wurde am 13. Februar 2019 in den Registern Clinicaltrials.gov, ICTRP, EU-CTR und PharmNet.Bund durchgeführt. Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in Abschnitt 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche konnten insgesamt drei relevante Studien identifiziert werden (siehe Tabelle 4-6). Die HAVEN 3 ist in allen vier Studienregistern gelistet. Im Studienregister WHO ICTRP liegen dazu zwei Einträge vor. Die HAVEN 4 ist in allen Studienregistern außer PharmNet.Bund gelistet, mit zwei Einträgen in WHO ICTRP. Für die Studie HOHOEMI liegt nur ein Eintrag in WHO ICTRP vor. Somit ergibt sich eine Trefferanzahl von insgesamt zehn.

4.3.2.3.1.4 Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Tabelle 4-96: Studienpool – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	Gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienbericht (ja/nein [Zitat])	Registereintrag ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation (ja/nein [Zitat])
Deskriptive Darstellung						
HAVEN 3 (BH30071)	ja	ja	nein	ja (24)	ja (25–28)	ja (30)
HAVEN 4 (BO39182)	ja	ja	nein	ja (84)	ja (79–82)	nein
HOHOEMI (JO39881)	ja	nein	ja	nein	ja (83)	nein
a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.7 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.6 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.						

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

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

4.3.2.3.2.1 Studiendesign und Studienpopulation

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

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

Tabelle 4-97: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
Deskriptive Darstellung HAVEN 3						
HAVEN 3 (BH30071)	RCT, offen, parallel, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre), schwere Hämophilie A (FVIII $< 1\%$) ohne FVIII-Hemmkörper	Emicizumab-Prophylaxe	6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	19 Studienzentren in 8 Ländern: Costa Rica (1), Deutschland (1), Frankreich (1), Großbritannien (1), Italien (2), Japan (6), Spanien (2), USA (5) Studienzeitraum: 09/2016 – 08/2020 (geplantes Studienende)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, als ABR <u>Sekundäre Endpunkte:</u> • Veränderung der Anzahl Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, und aller Blutungsepisoden im Vergleich zur historischen Blutungsrate, als ABR • Veränderung weiterer Blutungsarten (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) über den Beobachtungszeitraum, als ABR; • Gesundheitsbezogene Lebensqualität • Gesundheitszustand • Abwesenheitstage von Schule/Beruf • Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen • Patientenzufriedenheit • Behandlungspräferenz • Physische Aktivität • Verträglichkeit • Pharmakokinetische Parameter
HAVEN 4						
HAVEN 4 (BO39182)	Offen, multizentrisch, Phase III	Jugendliche und Erwachsene (≥ 12 Jahre), schwere Hämophilie A (FVIII $< 1\%$) mit und ohne FVIII-Hemmkörper	Run-In-Phase (n = 4) Emicizumab-Prophylaxe Expansionsphase Emicizumab-Prophylaxe	Mind. 6 Monate (24 Wochen)	17 Studienzentren in 6 Ländern: Australien (2), Belgien (2), Japan (4), Polen (2), Spanien (3), USA (4) Studienzeitraum:	<u>Pharmakokinetische Run-In-Phase:</u> • Pharmakokinetik nach ein- und mehrmaliger Verabreichung • Verträglichkeit • Blutungskontrolle • Pharmakodynamische Parameter <u>Expansionsphase:</u> • Anzahl von Blutungsepisoden verschiedener Blutungsarten (Gelenkblutungen, Ziel-

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
					01/2017 – 12/2020 (geplantes Studienende)	- gelenkblutungen, alle Blutungen, Spontanblutungen), über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR; - Gesundheitsbezogene Lebensqualität - Gesundheitszustand - Patientenpräferenz Emicizumab-Prophylaxe vs. vorherigem Prophylaxe-Regime; - Abwesenheitstage von Schule/Beruf; - Anzahl der Hospitalisierungstage; - Verträglichkeit - Pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter
HOHOEMI						
HOHOEMI (JO39881)	Offen, multizentrisch, Phase III	Kinder (< 12 Jahre), schwere Hämophilie A (FVIII < 1 %) ohne FVIII-Hemmkörper	Emicizumab-Prophylaxe	Mind. 6 Monate (24 Wochen; Analysezeitraum primärer Endpunkt)	Vier Studienzentren in Japan Studienzeitraum: 09/2017 – 06/2021 (geplantes Studienende)	- Einfluss von Emicizumab auf Blutungsfrequenz (Blutungsrate) über den Analysezeitraum - Reduktion der Blutungsraten im Vergleich zur historischen Blutungsrate von Patienten unter Bedarfsbehandlung vor Einschluss in die Studie - Erhaltung der Blutungskontrolle ermittelt anhand Blutungsrate unter FVIII-Prophylaxe vor Einschluss in die Studie Untersucht wurden: behandelte Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen, alle Blutungen - Verträglichkeit - Pharmakokinetische Parameter - Andere explorative Endpunkte: Pharmakodynamik, Gelenkzustand (MRI, Hemophilia Joint Health Score), Aktivitätslevel, Präferenz vs. vorheriger Therapie)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; FVIII: Gerinnungsfaktor VIII; RCT: Randomisiert kontrollierte Studie; Quelle: (24, 84–87)						

Tabelle 4-98: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Intervention	Vorbehandlung
Deskriptive Darstellung HAVEN 3		
HAVEN 3 (BH30071)	<u>Emicizumab:</u> Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan	Prophylaxe mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten im Rahmen der NIS (BH29768) (Kohorte C)
HAVEN 4		
HAVEN 4 (BO39182)	<u>Pharmakokinetische Run-In-Phase</u> Emicizumab-Prophylaxe 6 mg/kg subkutan alle vier Wochen <u>Expansionsphase:</u> Emicizumab-Prophylaxe Startdosis 3 mg/kg/Woche subkutan, gefolgt von 6 mg/kg alle vier Wochen subkutan	<u>Pharmakokinetische Run-In-Phase:</u> Bedarfsbehandlung mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten <u>Expansionsphase:</u> Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten
HOHOEMI		
HOHOEMI (JO39881)	<u>Emicizumab (Q2W-Kohorte):</u> Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 3 mg/kg alle zwei Wochen subkutan <u>Emicizumab (Q4W-Kohorte):</u> Startdosis von 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 6 mg/kg alle vier Wochen subkutan	Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten

Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Tabelle 4-99: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

	Arm A N = 36	Arm B N = 35	Arm C_{Emi} N = 17	Arm D N = 63
Geschlecht				
Männlich, n (%)	36 (100)	35 (100)	17 (100)	63 (100)
Alter (Jahre)				
Mittelwert (SD)	39,8 (14,0)	40,4 (11,4)	38,4 (12,5)	36,4 (14,4)
Median	36,5	41,0	40	36,0
Min – Max	19 – 77	20 – 65	16,0 – 57,0	13 – 68
Gewicht (kg)				
Mittelwert (SD)	80,9 (13,6)	81,93 (18,9)	71,4 (17,4)	79,0 (15,4)
Median	80,0	76,4	71,8	77,0
Min – Max	53,1 – 107,3	56,3 – 121,4	43,0 – 114,6	52,8 – 139,0
Abstammung (Anzahl; %)				
Asiatisch	6 (16,7)	10 (28,6)	3 (17,6)	12 (19,0)
Schwarz/Afroamerikanisch	3 (8,3)	1 (2,9)	3 (17,6)	1 (1,6)
Ureinwohner Hawaiis/ Pazifikinsel	1 (2,8)	0	0	0
Kaukasisch	24 (66,7)	20 (57,1)	0	47 (74,6)
Unbekannt	2 (5,6)	4 (11,4)		3 (4,8)

	Arm A N = 36	Arm B N = 35	Arm C_{Emi} N = 17	Arm D N = 63
Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n			17	5
Faktor VIII	32 (88,9)	32 (91,4)	15 (88,2)	4 (80,0)
Faktor VIII (lang wirksam)	4 (11,1)	3 (8,6)	3 (17,6)	1 (20,0)
Andere	0	1 (2,9)	0	0
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*				
n	3	5	1	63
FVIII	1 (33,3)	5 (100)	1 (100)	53 (84,1)
FVIII, langwirksam	2 (66,7)	0	0	10 (15,9)
Andere	0	0	0	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt				
Mittelwert (SD)	18,0 (15,8)	15,1 (6,5)	22 (16,8)	6,4 (17,7)
Median	11,5	13,0	17	2,0
Min – Max	5 – 84	5 – 29	5 – 63	0 – 128
< 9	9 (25,0)	5 (14,3)	4 (23,5)	53 (84,1)
≥ 9	27 (75,0)	30 (85,7)	13 (76,5)	10 (15,9)
Zielgelenke bei Studieneintritt				
Mittelwert (SD)	2,1 (1,4)	2,2 (1,7)	5,1 (1,5)	1,0 (1,6)
Median	2,0	2,0	2	0,0
Min – Max	0 – 6	0 – 6	0 – 6	0 – 6
Kein Zielgelenk	2 (5,6)	8 (22,9)	3 (17,6)	37 (58,7)
Zielgelenk (jeglicher Art)	34 (94,4)	27 (77,1)	14 (82,4)	26 (41,3)
1 Gelenk	14 (41,2)	5 (18,5)	1 (5,9)	8 (30,8)
> 1 Gelenk	20 (58,8)	22 (81,5)	13 (76,5)	18 (69,2)
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (24, 88)				

HAVEN 4

Tabelle 4-100: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

	PK Run-In-Phase N = 4	Expansionsphase N = 36
Geschlecht		
Männlich, n (%)	4 (100)	36 (100)
Alter (Jahre)		
n	4	36
Mittelwert (SD)	45 (8,7)	37,9 (15,2)
Median	49	38
Min – Max	32,0 – 50,0	14,0 – 66,0
Gewicht (kg)		
n	4	36
Mittelwert (SD)	71,6 (9,8)	71,7 (13,5)
Median	73,5	74,3
Min – Max	58,7 – 80,8	45,9 – 101,8
Abstammung (Anzahl; %)		
n	4	36
Schwarz/Afroamerikanisch	0	1 (2,8)
Asiatisch	1 (25,0)	6 (16,7)

	PK Run-In-Phase N = 4	Expansionsphase N = 36
Kaukasisch	3 (75,0)	28 (77,8)
Mehrere	0	0
Unbekannt	0	1 (2,8)
Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	4	16
FVIII	0	14 (87,5)
FVIII, langwirksam	4 (100)	3 (18,8)
Andere	0	0
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	0	27
FVIII	0	23 (85,2)
FVIII, langwirksam	0	4 (14,8)
Andere	0	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt		
n	4	36
Mittelwert (SD)	10,8 (13,0)	9,0 (16,1)
Median	6	4,5
Min – Max	1 – 30	0 – 90
< 9	3 (75,0)	26 (72,2)
≥ 9	1 (25,0)	10 (27,8)
Zielgelenke vor Studieneintritt		
n	4	36
Mittelwert (SD)	4,5 (3,1)	1,5 (1,5)
Median	4,5	1
Min – Max	1 – 8	0 – 5
Kein Zielgelenk	0	12 (33,3)
Zielgelenk (jeglicher Art)	4 (100)	24 (66,7)
1 Gelenk	1 (25,0)	8 (33,3)
> 1 Gelenk	3 (75,0)	16 (66,7)
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (89)		

HOHOEMI

Tabelle 4-101: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)

	Q2W-Kohorte N = 6	Q4W-Kohorte N = 7
Geschlecht		
Männlich, n (%)	6 (100)	7 (100)
Alter (Jahre)		
n	6	7
Mittelwert (SD)	6,6 (4,0)	4,8 (3,1)
Median	6,6	4,1
Min – Max	1,5 – 10,7	0,3 – 8,1
Gewicht (kg)		
n	6	7
Mittelwert (SD)	21,9 (10,4)	16,7 (7,5)

	Q2W-Kohorte N = 6	Q4W-Kohorte N = 7
Median	19,5	15,7
Min – Max	10,9 – 35,6	6,6 – 25,6
Abstammung (Anzahl; %)		
n	6	7
Asiatisch	6 (100)	7 (100)
Vorbehandlung mit FVIII (Anzahl; %)		
n	6	7
Ja	6 (100)	6 (85,7)
Nein	0	1 (14,3)
Patienten unter Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	5	3
FVIII	4 (66,7)	2 (66,7)
FVIII, langwirksam	2 (33,3)	1 (33,3)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	6	6
FVIII	5 (71,4)	5 (83,3)
FVIII, langwirksam	2 (28,6)	1 (16,7)
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (90)		

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.

Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Die nachfolgende deskriptive Darstellung umfasst alle Studienarme der HAVEN 3, in denen Patienten mit Emicizumab behandelt wurden.

Studiendesign

Bei der HAVEN 3 handelt es sich um eine randomisierte, offene, multizentrische klinische Studie der Phase III im Parallelgruppen-Design. Das Ziel der Studie war der Nachweis der Überlegenheit von Emicizumab in einem prophylaktischen Therapieregime bezüglich der Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik im Vergleich zur Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten.

Wie bereits unter 4.3.1.2.1 ausführlich beschrieben besteht die Studie aus einem randomisierten (Arm A, Arm B, Arm C) sowie aus einem nicht-randomisierten Teil (Arm D). Des Weiteren liegen Daten derjenigen Patienten aus Arm C vor, die die Beobachtungsdauer von 24 Wochen unter Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten durchlaufen haben und anschließend prophylaktisch mit Emicizumab weiterbehandelt wurden (Arm C_{Emi}). Um die gesamte Evidenz zur Emicizumab-Prophylaxe im Rahmen dieses Nutzendossiers abzubilden, werden im Folgenden die Ergebnisse über den gesamten Beobachtungszeitraum (> 24

Wochen) für die Arme A, B, C_{Emi} und D deskriptiv dargestellt. Das Studiendesign ist in Abbildung 4-2 dargestellt.

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten ≥ 12 Jahre mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität $< 1\%$), bei denen in den acht Wochen vor Studieneintritt kein FVIII-Hemmkörper (d. h. $< 0,6$ BE) dokumentiert wurde und die mit FVIII-Präparaten zur Kontrolle oder Vermeidung von Blutungsepisoden behandelt wurden. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung wurden die Patienten für den randomisierten Vergleich der Arme A, B und C episodisch, d. h. beim Auftreten einer Blutung, mit FVIII-Präparaten behandelt und mussten mehr als fünf Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt erfahren haben. Für Patienten unter Prophylaxe-Vorbehandlung gab es keine minimale Anzahl an Blutungsepisoden als Selektionskriterium.

Intervention

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

Patienten in Arm C, die im Rahmen des RCT 24 Wochen episodisch mit FVIII-Präparaten behandelt wurden hatten die Möglichkeit, im Anschluss auf eine Emicizumab-Prophylaxe zu wechseln (Arm C_{Emi}). Hierbei wurde dasselbe Dosierungsschema wie in Arm A angewendet.

Patienten, die vor Studienbeginn prophylaktisch mit FVIII-Präparaten behandelt wurden, wurden in Arm D eingeschlossen und erhielten analog zu Arm A und Arm C_{Emi} für einen Zeitraum von vier Wochen eine Emicizumab-Erhaltungsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht wöchentlich, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von 1,5 mg/kg pro Woche.

Endpunkte

Der primäre Endpunkt der HAVEN 3 ist die ABR behandelter Blutungsepisoden. Sekundäre Endpunkte sind ABR weiterer Blutungsepisoden (behandelte Spontanblutungen, traumatische Blutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen und alle Blutungen), Gesundheitszustand, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Verträglichkeit, physische Aktivität sowie pharmakodynamische und pharmakokinetische Parameter. Eine ausführliche Listung der Endpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.1.

HAVEN 4

Studiendesign

Bei der HAVEN 4 handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik und Pharmakodynamik eines vierwöchentlichen Applikationsregimes von

Emicizumab. Patienten mit angeborener Hämophilie A mit und ohne FVIII-Hemmkörper wurden in die Studie eingeschlossen. Die Studie besteht aus zwei Phasen: einer pharmakokinetischen Run-In-Phase und einer darauffolgenden Expansionsphase (siehe Abbildung 4-10).

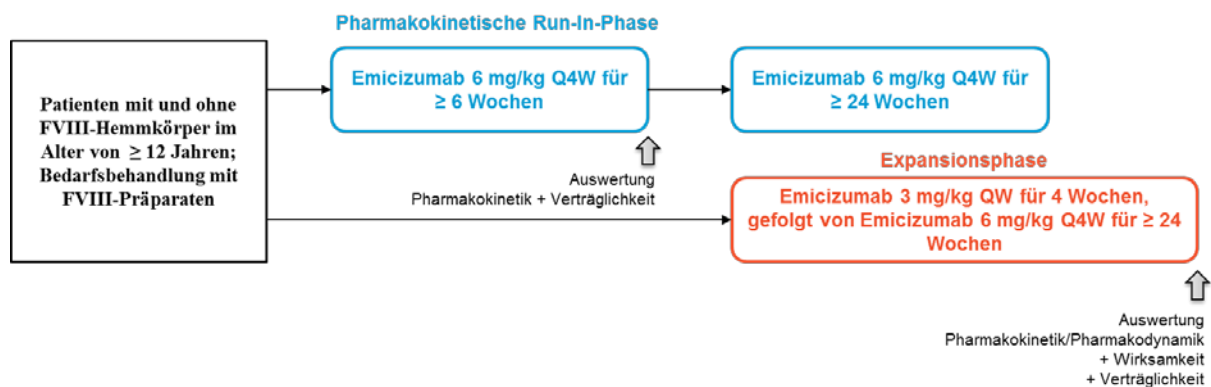


Abbildung 4-10: Übersicht Studiendesign HAVEN 4 (BO39182)

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von ≥ 12 Jahren mit schwerer angeborener Hämophilie A (FVIII-Restaktivität $< 1\%$) mit und ohne FVIII-Hemmkörper. Zum Zeitpunkt der Rekrutierung mussten Patienten für die pharmakokinetische Run-In-Phase episodisch mit FVIII-Präparaten behandelt werden und Blutungen und FVIII-Substitution der Bedarfsbehandlung für mindestens 24 Wochen vor Eintritt in die Studie dokumentiert haben. Für die Expansionsphase kamen sowohl Patienten unter Bedarfsbehandlung als auch Prophylaxe mit FVIII-Präparaten in Frage. Bei Patienten unter Bedarfsbehandlung mussten unabhängig vom Hemmkörper-Status mindestens fünf Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studieneintritt aufgetreten sein.

Intervention

Patienten in der pharmakokinetischen Run-In-Phase erhielten von Beginn der Behandlung alle vier Wochen Emicizumab in einer Dosierung von 6 mg/kg ohne Initialdosis.

Patienten in der Expansionsphase erhielten Emicizumab in den ersten vier Wochen wöchentlich in einer Initialdosis von 3 mg/kg, anschließend alle vier Wochen in einer Dosierung von 6 mg/kg. Die erste Dosis von 6 mg/kg wurde eine Woche nach der letzten Initialdosis verabreicht.

Emicizumab wurde als subkutane Injektion appliziert.

Endpunkte

Folgende blutungsbezogenen Endpunkte wurden analysiert:

- ABR behandelter Blutungsepisoden
- ABR aller Blutungsepisoden (behandelt und unbehandelt)

- ABR von Spontanblutungsepisoden
- ABR von Gelenkblutungsepisoden
- ABR von Zielgelenkblutungsepisoden

Zudem wurden folgende Endpunkte ausgewertet:

- Gesundheitszustand (EQ-5D-VAS)
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haem-A-QoL, Haemo-QoL-SF)
- Pharmakokinetik
- Immunogenität
- Verträglichkeit

Datenschnitte

1. Datenschnitt 10/2017

Der Datenschnitt 10/2017 erfolgte, nachdem die ersten sechs Patienten über einen Zeitraum von sechs Monaten behandelt wurden. Der Analysezeitpunkt war im Studienprotokoll prädefiniert (91).

2. Datenschnitt 12/2017

Der Datenschnitt 12/2017 erfolgte, nachdem entweder der Patient, der zuletzt in die Studie aufgenommen wurde, über einen Zeitraum von 24 Wochen mit Emicizumab behandelt wurde, oder vorzeitig aus der Studie austrat. Der Analysezeitpunkt war im Studienprotokoll prädefiniert (91).

3. Datenschnitt 04/2018

Der Datenschnitt 04/2018 erfolgte aufgrund eines 60-Tage-Updates zur Verträglichkeit, angefordert von der FDA.

HOHOEMI

Studiendesign

Bei der HOHOEMI handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie. Das Ziel der Studie war die Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit sowie Pharmakokinetik von Emicizumab, verabreicht subkutan alle zwei Wochen (Q2W-Kohorte) oder alle vier Wochen (Q4W-Kohorte). Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten mit angeborener Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper. Das Studiendesign ist in Abbildung 4-11 dargestellt.

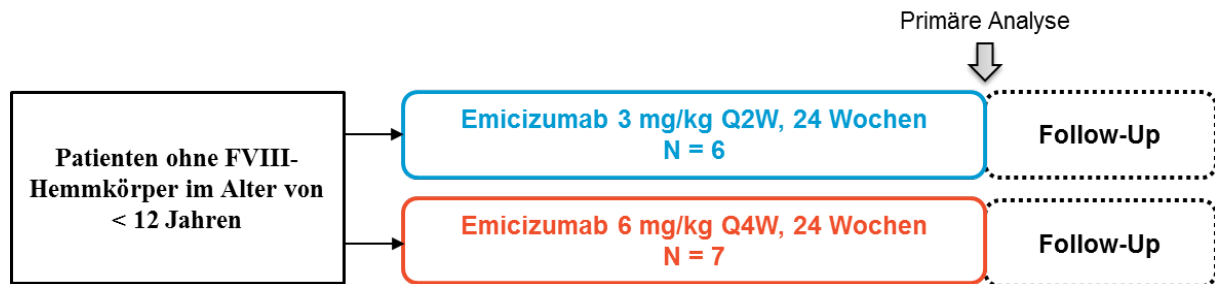


Abbildung 4-11: Übersicht Studiendesign HOHOEMI

Studienpopulation

Eingeschlossen wurden pädiatrische Patienten (< 12 Jahre) mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %), bei denen acht Wochen vor Studieneintritt kein FVIII-Hemmkörper (d. h. < 0,6 BE) dokumentiert wurde und die mit FVIII-Präparaten zur Kontrolle oder Vermeidung von Blutungsepisoden behandelt wurden.

Intervention

Patienten in der Q2W-Kohorte erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab, bestehend aus einer wöchentlichen Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen (Erhaltungsdosis) für die verbleibende Studienlaufzeit. Patienten in der Q4W-Kohorte erhielten nach der Anfangsdosis eine Erhaltungsdosis von 6 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen.

Endpunkte

Ziel der Wirksamkeitsanalyse war die Auswertung des klinischen Effekts einer Emicizumab-Prophylaxe in Bezug auf die Blutungsfrequenz (operationalisiert als annualisierte Blutungsrate) über den Beobachtungszeitraum. Folgende Blutungsarten wurden berichtet: behandelte Blutungen, Spontanblutungen, (Ziel-)Gelenkblutungen und alle Blutungen. Zudem wurde die Reduktion der Blutungsrate unter Emicizumab im Vergleich zur historischen Blutungsrate unter FVIII-Bedarfsbehandlung oder -Prophylaxe (basierend auf Patientenakten) untersucht. Weitere Endpunkte waren: Verträglichkeit, pharmakokinetische und pharmakodynamische Parameter, physische Aktivität sowie Bewertung des Gelenkzustandes anhand Magnetresonanztomographie (Hüfte, Knöchel) und des Hemophilia Joint Health Score (Ellbogen, Knie, Knöchel, Gang).

Datenschnitte

Der Datenschnitt vom 18. Juli 2018 erfolgte, nachdem alle Patienten 24 Wochen beobachtet wurden.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Die HAVEN 4 und die HOHOEMI bilden die wesentlichen Aspekte des deutschen Versorgungskontexts der schweren Hämophilie A im Sinne der Durchführung einer Prophylaxe zur Verhinderung von Blutungen ab (11).

4.3.2.3.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-102: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – weitere Untersuchungen

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
HAVEN 3	-	-	nein	nein	nein	ja
HAVEN 4	-	-	nein	nein	nein	ja
HOHOEMI	-	-	nein	nein	nein	ja

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Die deskriptive Darstellung der HAVEN 3, HAVEN 4 und HOHOEMI war prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden Dossier nicht.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Die Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen werden in den folgenden Abschnitten mit Ausnahme der Verträglichkeitsendpunkte tabellarisch dargestellt. Eine Beschreibung der übrigen Endpunkte sowie eine Zusammenfassung sämtlicher Ergebnisse findet sich in den zusammenfassenden Kapiteln 4.3.2.4.2 (deskriptive Darstellung HAVEN 3), 4.3.2.4.3 (HAVEN 4) und 4.3.2.4.4 (HOHOEMI).

4.3.2.3.1 Annualisierte Blutungsrate (ABR) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-103: Operationalisierung des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Deskriptive Darstellung HAVEN 3	
HAVEN 3 (BH30071)	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden wird für die einzelnen Arme der HAVEN 3 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-13 zu finden. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population) • Arm A: n = 36 • Arm B: n = 35 • Arm C: n = 17 • Arm D: n = 63
HAVEN 4	
HAVEN 4 (BO39182)	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden wird sowohl für die Run-In-Phase als auch für die Expansionsphase deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Die Operationalisierung der Blutungsendpunkte wurde analog zur HAVEN 3 definiert. Eine detaillierte Beschreibung ist in Tabelle 4-13 zu finden. Erhebungszeitpunkte: Wöchentlich oder zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population) • Run-In-Phase: n = 4 • Expansionsphase: n = 36
HOHOEMI	
HOHOEMI (JO39881)	Der Endpunkt ABR aller Blutungsepisoden wird für die HOHOEMI deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Die Definition von allen Blutungsepisoden umfasst sowohl Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, als auch solche, die unbehandelt blieben. Die standardisierte Definition einer Blutung basiert auf den ISTH-Kriterien (31). Analog zu den Studien HAVEN 3 und HAVEN 4 wurde die 72-Stunden-Regel angewendet (siehe Tabelle 4-13). Angaben zur Blutung wurden von der Betreuungsperson mittels eines Bleed Questionnaires auf einem mobilen Handgerät erfasst. Die Dateneingabe wurde vom Prüfarzt bei jeder Patientenvisite auf Vollständigkeit und Richtigkeit überprüft. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population) • Q2W-Kohorte: n = 6 • Q4W-Kohorte: n = 7

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 4-104: Verzerrungsaspekte für ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAVEN 3 (BH30071)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 4 (BO39182)	nein	ja	ja	ja
HOHOEMI (JO39881)	nein	ja	ja	ja

Die Analysen der deskriptiven Darstellungen der HAVEN 3, HAVEN 4 und HOHOEMI waren prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden Dossier nicht. Somit entfällt eine ausführliche Darstellung bzw. eine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.1.1 ABR aller Blutungsepisoden – Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Tabelle 4-105: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

	Arm A N = 36	Arm B N = 35	Arm C_{Emi}[*] N = 17	Arm D N = 63
ABR	2,12	2,38	3,83	2,64
95 % KI	1,28; 3,53	1,59; 3,57	1,88; 7,81	1,79; 3,90
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	15/36 (41,7)	10/35 (28,6)	7/17 (41,2)	25/63 (39,7)
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92); Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (93, 94)				

4.3.2.3.1.2 ABR aller Blutungsepisoden – HAVEN 4

Tabelle 4-106: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

	Run-In-Phase N = 4	Expansionsphase N = 36
ABR	2,69	3,79
95 % KI	0,52; 13,92	2,51; 5,73
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	2/4 (50,0)	9/36 (25,0)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (95, 96)		

4.3.2.3.1.3 ABR aller Blutungsepisoden – HOHOEMI

Tabelle 4-107: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)

	Q2W-Kohorte N = 6	Q4W-Kohorte N = 7
ABR	14,1	21,8
95 % KI	7,63; 26,17	9,16; 51,80
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	0	1 (14,3)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (97)		

4.3.2.3.2 Annualisierte Blutungsrate behandelter Blutungsepisoden

Tabelle 4-108: Operationalisierung des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Deskriptive Darstellung HAVEN 3	
HAVEN 3 (BH30071)	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden wird für die einzelnen Arme der HAVEN 3 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Als ergänzende Analysen wird die ABR behandelter Blutungsepisoden nach Lokalisation und Art (Spontanblutungsepisoden, traumatische Blutungs-episoden, Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs) dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-16 zu finden. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung, ITT-Population): • Arm A: n = 36 • Arm B: n = 35 • Arm C: n = 17 • Arm D: n = 63
HAVEN 4	
HAVEN 4 (BO39182)	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden wird sowohl für die Run-In-Phase als auch für die Expansionsphase deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Die Operationalisierung der Blutungsendpunkte wurde analog zur HAVEN 3 definiert. Eine detaillierte Beschreibung ist in Tabelle 4-16 zu finden. Erhebungszeitpunkte: Wöchentlich oder zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population) • Run-In-Phase: n = 4 • Expansionsphase: n = 36
HOHOEMI	
HOHOEMI (JO39881)	Der Endpunkt ABR behandelter Blutungsepisoden wird für die HOHOEMI deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Die Operationalisierung der Blutungsendpunkte wurde analog zur HAVEN 3/HAVEN 4 definiert. Eine detaillierte Beschreibung ist in Tabelle 4 16 zu finden. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population) • Q2W-Kohorte: n = 6 • Q4W-Kohorte: n = 7

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 4-109: Verzerrungsaspekte für ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAVEN 3 (BH30071)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 4 (BO39182)	nein	ja	ja	ja
HOHOEMI (JO39881)	nein	ja	ja	ja

Die Analysen der deskriptiven Darstellungen der HAVEN 3, HAVEN 4 und HOHOEMI waren prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden Dossier nicht. Somit entfallen eine ausführliche Darstellung bzw. eine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.2.1 Annualisierte Blutungsrate behandelter Blutungsepisoden – Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Tabelle 4-110: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

	Arm A N = 36	Arm B N = 35	Arm C_{Emi}* N = 17	Arm D N = 63
Behandelte Blutungsepisoden				
ABR	1,49	1,49	2,20	1,39
95 % KI	0,88; 2,52	0,89; 2,51	0,63; 7,74	0,93; 2,08
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	17/36 (47,2)	15/35 (42,9)	12/17 (70,6)	31/63 (49,2)
Behandelte Spontanblutungsepisoden				
ABR	0,79	0,34	0,90	0,49
95 % KI	0,42; 1,51	0,15	0,25; 3,22	0,26; 0,93
Behandelte traumatische Blutungsepisoden				
ABR	0,68	1,15	1,22	0,88
95 % KI	0,33; 1,39	0,61; 2,17	0,32; 4,71	0,57; 1,37
Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs				
ABR	0,11	0,08	-	1,81
95 % KI	0,04; 0,30	0,02; 0,41	-	0,28; 11,73
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92); Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (93, 94)				

4.3.2.3.3.2.2 Annualisierte Blutungsrate behandelter Blutungsepisoden – HAVEN 4

Tabelle 4-111: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

	Run-In-Phase N = 4	Expansionsphase N = 36
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR	1,42	2,07
95 % KI	0,27; 7,48	1,12; 3,80
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	2/4 (50,0)	18/36 (50,0)
Behandelte Spontanblutungsepisoden		
ABR	0,41	0,51
95 % KI	0,05; 3,23	0,17; 1,56
Behandelte traumatische Blutungsepisoden		
ABR	1,02	1,54
95 % KI	0,24; 4,37	0,76; 3,15

Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs		
ABR	-	0,03
95 % KI	-	0,00; 0,23
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (95, 96)		

4.3.2.3.2.3 Annualisierte Blutungsrate behandelter Blutungsepisoden – HOHOEMI

Tabelle 4-112: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)

	Q2W-Kohorte N = 6	Q4W-Kohorte N = 7
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR	1,3	0,7
95 % KI	0,59; 2,92	0,18; 2,65
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	2 (33,3)	5 (71,4)
Behandelte Spontanblutungsepisoden		
ABR	0,2	-
95 % KI	0,03; 1,55	-
Behandelte traumatische Blutungsepisoden		
ABR	-	-
95 % KI	-	-
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (97)		

4.3.2.3.3 Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-113: Operationalisierung des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Deskriptive Darstellung HAVEN 3	
HAVEN 3 (BH30071)	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden wird für die einzelnen Arme der HAVEN 3 nur deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Als ergänzende Analysen wird die ABR von Zielgelenkblutungsepisoden dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist in Tabelle 4-19 zu finden. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses oder mindestens alle 8 Tage. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung, ITT-Population): • Arm A: n = 36 • Arm B: n = 35 • Arm C: n = 17 • Arm D: n = 63
HAVEN 4	
HAVEN 4 (BO39182)	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden wird sowohl für die Run-In-Phase als auch für die Expansionsphase deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Als ergänzende Analysen wird die ABR von Zielgelenkblutungsepisoden dargestellt. Die Operationalisierung der Blutungsendpunkte wurde analog zur HAVEN 3 definiert. Eine detaillierte Beschreibung ist Tabelle 4-19 in zu finden. Erhebungszeitpunkte: Wöchentlich oder zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population) • Run-In-Phase: n = 4 • Expansionsphase: n = 36
HOHOEMI	
HOHOEMI (JO39881)	Der Endpunkt ABR von Gelenkblutungsepisoden wird für die HOHOEMI deskriptiv dargestellt. Die Blutungsrate wurde basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell berechnet. Es wurden keine Sensitivitäts-/ergänzenden Analysen durchgeführt. Die Operationalisierung der Blutungsendpunkte wurde analog zur HAVEN 3/HAVEN 4 definiert. Eine detaillierte Beschreibung ist in Tabelle 4-19 zu finden. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population) • Q2W-Kohorte: n = 6 • Q4W-Kohorte: n = 7

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 4-114: Verzerrungsaspekte für ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAVEN 3 (BH30071)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 4 (BO39182)	nein	ja	ja	ja
HOHOEMI (JO39881)	nein	ja	ja	ja

Die Analysen der deskriptiven Darstellungen der HAVEN 3, HAVEN 4 und HOHOEMI waren prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden Dossier nicht. Somit entfällt eine ausführliche Darstellung bzw. eine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

4.3.2.3.3.1 Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden – Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Tabelle 4-115: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

	Arm A N = 36	Arm B N = 35	Arm C _{Emi} [*] N = 17	Arm D N = 63
Gelenkblutungsepisoden				
ABR	0,98	1,01	1,36	0,97
95 KI	0,60; 1,60	0,49; 2,11	0,25; 7,37	0,56; 1,68
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	19/36 (52,8)	22/35 (62,9)	14/17 (82,4)	42/63 (66,7)
Zielgelenkblutungsepisoden				
ABR	0,68	0,83	1,10	0,46
95 KI	0,37; 1,24	0,35; 1,98	0,22; 5,56	0,18; 1,19
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92); Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (93, 94)				

4.3.2.3.3.2 Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden – HAVEN 4

Tabelle 4-116: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

	Run-In-Phase N = 4	Expansionsphase N = 36
Gelenkblutungsepisoden		
ABR	-	1,43
95 % KI	-	0,64; 3,22
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	4/4 (100,0)	24/36 (66,7)
Zielgelenkblutungsepisoden		
ABR	NE	0,94
95 % KI	NE; NE	0,30; 2,95
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (95, 96)		

4.3.2.3.3.3 Annualisierte Blutungsrate von Gelenkblutungsepisoden – HOHOEMI

Tabelle 4-117: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)

	Q2W-Kohorte N = 6	Q4W-Kohorte N = 7
Gelenkblutungsepisoden		
ABR	0,9	-
95 % KI	0,33; 2,33	-
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	2 (33,3)	7 (100)
Zielgelenkblutungsepisoden		
ABR	-	-
95 % KI	-	-
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (97)		

4.3.2.3.3.4 Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-118: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Deskriptive Darstellung HAVEN 3	
HAVEN 3 (BH30071)	Der Endpunkt Gesundheitszustand wird für die einzelnen Arme der HAVEN 3 nur deskriptiv dargestellt. Analysiert wurde der Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist der Tabelle 4-33 zu entnehmen. Erhebungszeitpunkte: Zum Zeitpunkt eines Blutungsereignisses und alle vier Wochen. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung, ITT-Population): • Arm A: n = 36 • Arm B: n = 35 • Arm C_{Emi}: n = 17 • Arm D: n = 63
HAVEN 4	
HAVEN 4 (BO39182)	Der Endpunkt Gesundheitszustand wird für die Expansionsphase deskriptiv dargestellt (keine Erhebung des Gesundheitszustands in der Run-In-Phase). Analysiert wurde der Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte. Die Operationalisierung des Gesundheitszustands wurde analog zur HAVEN 3 definiert. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist der Tabelle 4-33 zu entnehmen. Erhebungszeitpunkt: In Woche 1, Woche 13 und Woche 25 (vor Dosisverabreichung) Imputation und Zensierung: Da der Gesundheitszustand nur in der Expansionsphase erhoben wurde, werden die Ergebnisse nur für diese Kohorte dargestellt (n = 36) (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population)

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 4-119: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesundheitszustand aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAVEN 3 (BH30071)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 4 (BO39182)	nein	ja	ja	ja

Die Analysen der deskriptiven Darstellungen der HAVEN 3 und HAVEN 4 waren prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden

Dossier nicht. Somit entfällt eine ausführliche Darstellung bzw. eine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 4-120: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der HAVEN 3

	Arm A		Arm B		Arm C _{Emi} [*]		Arm D	
Zeitpunkt	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)
Beginn	36 / 36 (100)	36 / 36 (100)	35 / 35 (100)	33 / 35 (94,3)	17 / 17 (100)	17 / 17 (100)	63 / 63 (100)	59 / 63 (93,7)
Woche 13	36 / 36 (100)	34 / 36 (94,4)	34 / 35 (97,1)	29 / 34 (85,3)	14 / 17 (88,2)	15 / 17 (88,2)	63 / 63 (100)	60 / 63 (95,2)
Woche 25	35 / 36 (97,2)	34 / 36 (94,4)	34 / 35 (97,1)	31 / 34 (91,2)	10 / 17 (0,0)	8 / 10 (80,0)	63 / 63 (100)	58 / 63 (92,1)
Woche 49	24 / 36 (66,7)	21 / 24 (87,5)	23 / 35 (65,7)	21 / 23 (91,3)	-	-	49 / 63 (77,8)	45 / 49 (91,8)
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92); Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rück-laufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (98)								

Tabelle 4-121: Rücklaufquote EQ-5D-VAS im Verlauf der HAVEN 4

	Expansionsphase	
Zeitpunkt	In Studie n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Beginn	36 / 36 (100)	36 / 36 (100)
Woche 13	36 / 36 (100)	36 / 36 (100)
Woche 25	36 / 36 (100)	35 / 36 (97,2)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rück-laufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (99)		

4.3.2.3.3.4.1 Gesundheitszustand – Deskriptive Darstellung HAVEN 3

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

Tabelle 4-122: Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

Patienten mit Ereignis n/N (%)			
Arm A N = 36	Arm B N = 33	Arm C _{Emi} [*] N = 16	Arm D N = 59
11 / 36 (30,6)	7 / 33 (21,2)	8 / 16 (50,0)	12 / 59 (20,3)
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92) Quelle: (98)			

4.3.2.3.3.4.2 Gesundheitszustand – HAVEN 4

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

Tabelle 4-123: Anteil Patienten mit einer EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

Patienten mit Ereignis n/N (%)
Expansionsphase N = 36
15 / 36 (41,7)
Quelle: (99)

4.3.2.3.3.5 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-124: Operationalisierung des Endpunkts Gesundheitsbezogene Lebensqualität – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Deskriptive Darstellung HAVEN 3	
HAVEN 3 (BH30071)	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die einzelnen Arme der HAVEN 3 nur deskriptiv dargestellt. Analysiert wurde der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores sowie der Subscores der einzelnen Dimensionen für den Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF. Eine detaillierte Beschreibung, einschließlich Responderkriterien, ist der Operationalisierung in Tabelle 4-27 zu entnehmen. Imputation und Zensierung: Folgende Arme werden deskriptiv dargestellt (keine Imputation oder Zensierung, ITT-Population): • Arm A: n = 36 • Arm B: n = 35 • Arm C_{Emi}: n = 17 • Arm D: n = 63
HAVEN 4	
HAVEN 4 (BO39182)	Der Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität wird für die Expansionsphase deskriptiv dargestellt (keine Erhebung der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Run-In-Phase). Analysiert wurde der Anteil Patienten mit einer Verbesserung des Gesamtscores sowie der Subscores der einzelnen Dimensionen für den Haem-A-QoL und Haemo-QoL-SF. Die Operationalisierung des Gesundheitszustands wurde analog zur HAVEN 3 definiert. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung ist der Tabelle 4-27 zu entnehmen. Erhebungszeitpunkt: In Woche 1, Woche 13 und Woche 25 (vor Dosisverabreichung) Imputation und Zensierung: Da die Gesundheitsbezogene Lebensqualität nur in der Expansionsphase erhoben wurde, werden die Ergebnisse nur für diese Kohorte dargestellt (n = 33) (keine Imputation oder Zensierung; ITT-Population)

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 4-125: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAVEN 3 (BH30071)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 4 (BO39182)	nein	ja	ja	ja

Die Analysen der deskriptiven Darstellungen der HAVEN 3 und HAVEN 4 waren prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden Dossier nicht. Somit entfallen eine ausführliche Darstellung bzw. eine Bewertung des Verzerrungspotenzials.

Tabelle 4-126: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 3

	Arm A		Arm B		Arm C _{Emi} *		Arm D	
Zeitpunkt	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)	In Studie n/N (%)	Rücklauf n/N (%)
Haem-A-QoL								
Beginn	36 / 36 (100)	36 / 36 (100)	35 / 35 (100)	33 / 35 (94,3)	16 / 16 (100)	16 / 16 (100)	56 / 56 (100)	52 / 56 (92,9)
Woche 13	36 / 36 (100)	34 / 36 (94,4)	34 / 35 (97,1)	29 / 34 (85,3)	16 / 16 (100)	14 / 16 (87,5)	56 / 56 (100)	55 / 56 (98,2)
Woche 25	35 / 36 (97,2)	34 / 35 (97,1)	34 / 35 (97,1)	31 / 34 (91,2)	9 / 16 (56,3)	7 / 9 (77,8)	56 / 56 (100)	51 / 56 (91,1)
Woche 49	24 / 36 (66,7)	21 / 24 (87,5)	23 / 35 (65,7)	21 / 23 (91,2)			46 / 56 (82,1)	42 / 46 (91,3)
Haemo-QoL-SF								
Beginn	-	-	-	-	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	7 / 7 (100)	6 / 7 (85,7)
Woche 13	-	-	-	-	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	7 / 7 (100)	5 / 7 (71,4)
Woche 25	-	-	-	-	1 / 1 (100)	1 / 1 (100)	7 / 7 (100)	6 / 7 (85,7)
Woche 49	-	-	-	-	-	-	3 / 7 (42,9)	3 / 3 (100)
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92); Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rück-laufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (100, 101)								

Tabelle 4-127: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF im Verlauf der HAVEN 4

	Expansionsphase	
Zeitpunkt	In Studie n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Haem-A-QoL		
Beginn	33 / 33 (100)	33 / 33 (100)
Woche 13	33 / 33 (100)	33 / 33 (100)
Woche 25	33 / 33 (100)	32 / 33 (97,0)
Haemo-QoL-SF		
Beginn	3 / 3 (100)	3 / 3 (100)
Woche 13	3 / 3 (100)	3 / 3 (100)
Woche 25	3 / 3 (100)	3 / 3 (100)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rück-laufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (102, 103)		

4.3.2.3.3.5.1 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – Deskriptive Darstellung HAVEN 3**Haem-A-QoL (Erwachsene)**

Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores

Tabelle 4-128: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

Patienten mit Ereignis n/N (%)			
Arm A	Arm B	Arm C _{Emi} [*]	Arm D
Gesamtscore			
27/36 (75,0)	23/33 (69,7)	10/15 (66,7)	30/52 (57,7)
Dimension „Körperliche Gesundheit“			
27/36 (75,0)	23/33 (69,7)	6/15 (40,0)	26/52 (50,0)
Dimension „Gefühle“			
15/36 (41,7)	14/33 (42,4)	7/15 (46,7)	25/52 (48,1)
Dimension „Einstellung zu sich selbst“			
9/36 (25,0)	13/33 (39,4)	3/15 (20,0)	13/52 (25,0)
Dimension „Sport & Freizeit“			
13/22 (59,1)	12/17 (70,6)	6/10 (60,0)	13/32 (40,6)
Dimension „Arbeit und Schule“			
15/32 (46,9)	11/25 (44,0)	7/11 (63,6)	5/40 (12,5)
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“			
11/36 (30,6)	9/33 (27,3)	5/15 (33,3)	13/52 (25,0)
Dimension „Behandlung“			
29/36 (80,6)	25/33 (75,8)	13/15 (86,7)	37/52 (71,2)
Dimension „Gedanken über die Zukunft“			
12/36 (33,3)	16/33 (48,5)	2/15 (13,3)	20/52 (38,5)
Dimension „Familienplanung“			
7/19 (36,8)	8/21 (38,1)	1/7 (14,3)	9/27 (33,3)
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“			
12/36 (33,3)	10/33 (30,3)	5/15 (33,3)	10/52 (19,2)
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92); Quelle: (100)			

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)*Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores*

Tabelle 4-129: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

Patienten mit Ereignis n/N (%)	
Arm C _{Emi} *	Arm D
Gesamtscore	
0/1 (0,0)	3/7 (42,9)
Dimension „Körperliche Gesundheit“	
0/1 (0,0)	3/7 (42,9)
Dimension „Gefühle“	
1/1 (100)	1/7 (14,3)
Dimension „Einstellung zu sich selbst“	
0/1 (0,0)	1/7 (14,3)
Dimension „Sport & Schule“	
0/1 (0,0)	0/6 (0,0)
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“	
0/1 (0,0)	2/7 (28,6)
Dimension „Behandlung“	
1/1 (100)	2/7 (28,6)
Dimension „Familie“	
1/1 (100)	0/6 (0,0)
Dimension „Freunde“	
0/1 (0,0)	2/6 (33,3)
Dimension „Andere Personen“	
0/1 (0,0)	1/6 (16,7)
*Beobachtungszeit median 190 Tage (92); Quelle: (101)	

4.3.2.3.3.5.2 Gesundheitsbezogene Lebensqualität – HAVEN 4***Haem-A-QoL (Erwachsene)****Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores*

Tabelle 4-130: Anteil Patienten mit Haem-A-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

Patienten mit Ereignis n/N (%)	
Expansionsphase	
Gesamtscore	
	28/33 (84,8)
Dimension „Körperliche Gesundheit“	
	26/33 (78,8)
Dimension „Gefühle“	
	20/33 (60,6)
Dimension „Einstellung zu sich selbst“	
	11/33 (33,3)
Dimension „Sport & Freizeit“	
	19/30 (63,3)
Dimension „Arbeit und Schule“	
	13/29 (44,8)
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“	
	9/33 (27,3)
Dimension „ Behandlung“	
	31/33 (93,9)
Dimension „Gedanken über die Zukunft“	
	17/33 (51,5)
Dimension „Familienplanung“	
	9/19 (47,4)
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“	
	12/33 (36,4)
Quelle: (102)	

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)*Anteil Patienten mit Haemo-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores*

Tabelle 4-131: Anteil Patienten mit Haemo-QoL-Verbesserung für Gesamtscore und Subscores aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

Patienten mit Ereignis n/N (%)
Expansionsphase
Gesamtscore
2/3 (66,7)
Dimension „Körperliche Gesundheit“
2/3 (66,7)
Dimension „Gefühle“
2/3 (66,7)
Dimension „Einstellung zu sich selbst“
1/3 (33,3)
Dimension „Sport & Schule“
1/3 (33,3)
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“
1/3 (33,3)
Dimension „Behandlung“
2/3 (66,7)
Dimension „Familie“
2/3 (66,7)
Dimension „Freunde“
2/3 (66,7)
Dimension „Andere Personen“
2/3 (66,7)
Quelle: (103)

4.3.2.3.3.6 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-132: Operationalisierung des Endpunkts Verträglichkeit – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
Deskriptive Darstellung HAVEN 3	
HAVEN 3 (BH30071)	Der Endpunkt Verträglichkeit wird für die einzelnen Arme der HAVEN 3 nur deskriptiv dargestellt. Eine detaillierte Beschreibung der Operationalisierung der Verträglichkeit in HAVEN 3 ist der Tabelle 4-32 zu entnehmen. Imputation und Zensierung: Die Verträglichkeitspopulation schließt alle Patienten ein, die in Arm A, Arm B, Arm C _{Emi} oder Arm D eingeschlossen wurden und mindestens eine Dosis Emicizumab erhielten.
HAVEN 4	
HAVEN 4 (BO39182)	Der Endpunkt Verträglichkeit wird sowohl für die Run-In-Phase als auch für die Expansionsphase deskriptiv dargestellt. Die Operationalisierung der Verträglichkeit wurde analog zur HAVEN 3 definiert. Eine detaillierte Beschreibung ist der Tabelle 4-32 zu entnehmen. Imputation und Zensierung: Die Verträglichkeitspopulation schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Emicizumab erhielten.
HOHOEMI	
HOHOEMI (JO39881)	Der Endpunkt Verträglichkeit wird für die HOHOEMI nur deskriptiv dargestellt. Die Operationalisierung der Verträglichkeit wurde analog zur HAVEN 3 definiert. Eine detaillierte Beschreibung ist der Tabelle 4-32 zu entnehmen. Imputation und Zensierung: Die Verträglichkeitspopulation schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Emicizumab erhielten.

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

Tabelle 4-133: Verzerrungsaspekte für den Endpunkt Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
HAVEN 3 (BH30071)	nein	ja	ja	ja
HAVEN 4 (BO39182)	nein	ja	ja	ja
HOHOEMI (JO39881)	nein	ja	ja	ja

Die Analysen der deskriptiven Darstellungen der HAVEN 3, HAVEN 4 und HOHOEMI waren prospektiv geplant. Eine weitere Bewertung der deskriptiven Darstellungen erfolgt im vorliegenden Dossier nicht.

4.3.2.3.3.6.1 Verträglichkeit – Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Tabelle 4-134: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)			
	Arm A	Arm B	Arm C _{Emi} [°]	Arm D
UE	35 / 36 (97,2)	31 / 35 (88,6)	12 / 17 (70,6)	58 / 63 (92,1)
UE Grad 3*	5 / 36 (13,9)	5 / 35 (14,3)	0 / 17 (0,0)	9 / 63 (14,3)
UE Grad 4*	0 / 36 (0,0)	2 / 35 (5,7)	0 / 17 (0,0)	1 / 63 (1,6)
SUE	3 / 36 (8,3)	5 / 35 (14,3)	0 / 17 (0,0)	10 / 63 (15,9)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 36 (0,0)	1 / 35 (2,9)	0 / 17 (0,0)	0 / 63 (0,0)
UE mit tödlichem Ausgang	0 / 36 (0,0)	0 / 35 (0,0)	0 / 17 (0,0)	0 / 63 (0,0)

[°]Beobachtungszeit median 190 Tage (92); **Abkürzungen:** *: Einteilung der Ereignisse gemäß WHO Toxicity Grading Scale 2003; Ereignisse können unabhängig davon auch zu SUEs gezählt werden; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; **Quelle:** (104)

Bis zum Datenschnitt am 07. Februar 2018 traten in der HAVEN 3 bei 35 (97,2 %) Patienten in Arm A, bei 31 (88,6 %) Patienten in Arm B, bei 12 (70,6 %) Patienten in Arm C_{Emi} und bei 58 (92,1 %) Patienten in Arm D UE jeglicher Art und Schwere auf. Die häufigsten UE waren Reaktionen an der Einstichstelle (Arm A: zehn (27,8 %) Patienten, Arm B: sieben (20,0 %) Patienten, Arm C_{Emi}: vier (23,5 %) Patienten, Arm D: 22 (34,9 %) Patienten), Arthralgien (Arm A: acht (22,2 %) Patienten, Arm B: acht (22,9 %) Patienten, Arm C_{Emi}: zwei (11,8 %) Patienten, Arm D: 17 (27,0 %) Patienten), Infektionen der oberen Atemwege (Arm A: fünf (13,9 %) Patienten, Arm B: fünf (14,3 %) Patienten, Arm C_{Emi}: drei (17,6 %) Patienten, Arm D: elf (17,5 %) Patienten) sowie Nasopharyngitis (Arm A: drei (8,3 %) Patienten, Arm B: sechs (17,1 %) Patienten, Arm C_{Emi}: drei (17,6 %) Patienten, Arm D: zwölf (19,0 %) Patienten).

Während für keinen Patienten in Arm C_{Emi} ein SUE dokumentiert wurde, traten bei drei (8,3 %) Patienten in Arm A, bei fünf (14,3 %) in Arm B und bei zehn (15,9 %) Patienten in Arm D SUE auf. Die aufgetretenen SUE sind in Tabelle 4-135 aufgeführt.

Tabelle 4-135: Übersicht der aufgetretenen SUE in HAVEN 3 (deskriptive Darstellung)

Ereignis	Arm A	Arm B	Arm D	Grad	Ausgang
Akutes Koronarsyndrom	-	-	1	2	andauernd
Arrhythmie	-	1	-	3	reversibel
Blutung im oberen gastrointestinalen Bereich	-	1	-	4	reversibel mit Folgeschäden
Auftreten von Nierensteinen	-	2	-	3	reversibel
„Device loosening“/ Lockerung eines künstlichen Fußgelenks	1	-	-	3	reversibel
Hirnblutung	-	-	1	4	reversibel mit Folgeschäden
Infektion	-	-	1	2	reversibel
Leistenschmerzen	-	-	1	2	reversibel
Mallory-Weiss-Syndrom	-	-	1	2	reversibel
Muskelriss	1	-	-	3	reversibel
Muskelzerrung	1	-	-	3	reversibel
Nasenbluten	-	1	1	Arm B: 2 Arm D: 1	reversibel
Oberschenkel-fraktur	-	1	-	3	reversibel
Putamenblutung/ zerebrale Blutung	-	1	-	4	genesend/ am Abklingen
Rhabdomyolyse	-	-	1	3	reversibel
Suizidale Gedanken	-	-	1	3	reversibel
Subperiostealer Abszess	-	-	1	3	reversibel
Synovitis	-	-	1	2	reversibel
Tonsillitis	-	-	3	3	reversibel
Wundinfektion	-	-	2	1 x Grad 2 1 x Grad 3	Grad 2: genesend/ am Abklingen Grad 3: reversibel
Quelle: (104)					

Außer in Arm B, in dem es bei einem (2,9 %) Patienten zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von UEs kam (siehe 4.3.1.3.1.6), wurde in keinem anderen Behandlungsarm der HAVEN 3 die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen.

Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI) – Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Im gesamten Verlauf der HAVEN 3 trat in keinem Behandlungsarm ein AESI auf.

4.3.2.3.3.6.2 Verträglichkeit – HAVEN 4

Tabelle 4-136: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HAVEN 4)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
	Run-In-Phase	Expansionsphase
UE	4 / 4 (100)	29 / 36 (80,6)
UE Grad 3*	1 / 4 (25,0)	2 / 36 (5,6)
UE Grad 4*	0 / 4 (0,0)	0 / 36 (0,0)
SUE	1 / 4 (25,0)	1 / 36 (2,8)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 4 (0,0)	0 / 36 (0,0)
UE mit tödlichem Ausgang	0 / 4 (0,0)	0 / 36 (0,0)
Abkürzungen: *: Einteilung der Ereignisse gemäß WHO Toxicity Grading Scale 2003; Ereignisse können unabhängig davon auch zu SUEs gezählt werden; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Quelle: (105)		

Die häufigsten UE in der Expansionsphase waren Arthralgien bei 13 (36,1 %) Patienten, Nasopharyngitis bei elf (30,6 %) Patienten und Reaktionen an der Einstichstelle bei acht (22,2 %) Patienten. Bei den UE in der Run-In-Phase ließen sich aufgrund der geringen Patientenzahl keine einzelnen UE identifizieren, die besonders häufig auftraten.

Es trat bei jeweils einem Patienten in der Run-In-Phase und einem Patienten in der Expansionsphase SUE auf (siehe Tabelle 4-137).

Tabelle 4-137: Übersicht der aufgetretenen SUE in HAVEN 4 (deskriptive Darstellung)

Ereignis	Run-In-Phase	Expansionsphase	Grad	Ausgang
Bluthochdruck	1	-	3	reversibel
Rhabdomyolyse	-	1	3	reversibel
Quelle: (105)				

Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI) – Deskriptive Darstellung HAVEN 4

In der HAVEN 4 trat bei keinem Patienten ein AESI auf.

4.3.2.3.3.6.3 Verträglichkeit – HOHOEMI

Tabelle 4-138: Generelle Verträglichkeit aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab (HOHOEMI)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)	
	Q2W-Kohorte N = 6	Q4W-Kohorte N = 7
UE	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)
UE Grad 3	0 / 6 (0,0)	0 / 7 (0,0)
UE Grad 4	0 / 6 (0,0)	0 / 7 (0,0)
SUE	1 / 6 (16,7)	1 / 7 (14,3)
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 6 (0,0)	0 / 7 (0,0)
UE mit tödlichem Ausgang	0 / 6 (0,0)	0 / (0,0)
Abkürzungen: N: Anzahl der Patienten; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; Quelle: (106)		

Die häufigsten UE waren Quetschung bei zehn (76,9 %) Patienten, Nasopharyngitis bei fünf (38,5 %) Patienten, sowie Hautabschürfung und Sturz bei vier (30,8 %) Patienten.

Es trat bei jeweils einem Patienten in der Q2W-Kohorte und einem Patienten in der Q4W-Kohorte ein SUE auf. Diese SUE waren eine Weichteilblutung des rechten Knies sowie Hämatomschmerz im rechten Bein.

**Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI) – Deskriptive Darstellung
HOHOEMI**

In der HOHOEMI trat bei keinem Patienten ein AESI auf.

4.3.2.3.3.7 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

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

Für die weiteren Untersuchungen werden keine Subgruppenanalysen dargestellt.

4.3.2.4 Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Unterlagen

Der vorliegende Abschnitt soll einen Überblick über die Ergebnisse aus weiteren Unterlagen (Abschnitte 4.3.2.1, 0 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.

4.3.2.4.1 Ergebnisse nicht randomisierte vergleichende Studien (Intraindividueller Vergleich)

Tabelle 4-139: Zusammenfassung der Ergebnisse aus intraindividuellem Vergleich

	Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe	
	Rate Ratio [95 %-KI]	p-Wert
ABR (NB Regressionsmodell)		
Alle Blutungen	0,57 [0,36; 0,92]	0,0197
Behandelte Blutungen	0,47 [0,26; 0,87]	0,0153
Gelenkblutungen	0,47 [0,20; 1,09]	0,0774
	Relatives Risiko [95 %-KI]	p-Wert
Gesundheitszustand		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung um 10 Punkte	-	-
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Erwachsene		
Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte im Gesamtscore	0,57 [0,19; 1,74]	0,3236
Jugendliche		
Anteil mit Haemo-QoL-SF-Verbesserung um 5 Punkte im Gesamtscore	-	-
Generelle Verträglichkeit		
Patienten mit UE	1,54 [1,07; 2,22]	0,0206
Patienten mit UE Grad 3	-	-
Patienten mit UE Grad 4	-	-
Patienten mit SUE	-	-
Abkürzungen: -: < 10 Ereignisse; ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; NB: negativ-binomial; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;		

Blutungsepisoden

Die Ergebnisse aus dem intraindividuellen Vergleich anhand der Teilpopulation-22 zeigen signifikante Reduktionen aller- und aller behandelter Blutungsepisoden (ABR) unter einer Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zur Prophylaxe mit FVIII-Präparaten. Für spontane, traumatische und Gelenkblutungsepisoden (ABR) zeigen sich klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen den untersuchten Behandlungsregimen, welche – bei kleiner Fallzahl – kein statistisches Signifikanzniveau erreichen.

Gesundheitszustand

Die Analysen zum Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D-VAS, zeigen für die Responderanalysen mit den validierten MID in der Gesamtschau keinen klinisch relevanten Unterschied zugunsten einer der beiden untersuchten prophylaktischen Therapieansätze.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei Erwachsenen zeigten im intraindividuellen Vergleich beider Therapieregime vergleichbare Anteile mit einer klinisch bedeutsamen Verbesserung. Dieses Ergebnis könnte von einer am ehesten als „Referenzshift“ beschreibbaren Erscheinung überlagert sein (siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.5), welche die Aussagekraft von Untersuchungen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten mit chronischen Erkrankungen im Längsschnitt einschränkt.

Aufgrund der geringen Zahl an jugendlichen Patienten im Rahmen der Analysen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität kann an dieser Stelle keine Bewertung erfolgen.

Verträglichkeit

Die Ergebnisse zur Verträglichkeit zeigen eine vergleichbare Verträglichkeit zwischen den beiden untersuchten Therapieregimen. Die Unterschiede hinsichtlich der Gesamtzahl an UE sind durch das Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle und Arthralgien (überwiegend Grad 1/Grad 2) unter Therapie mit Emicizumab zu erklären. Das Verträglichkeitsprofil beim intraindividuellen Vergleich entspricht dem bekannten Emicizumab-Sicherheitsprofil und hat keine neuen Verträglichkeitssignale gezeigt.

Fazit

Emicizumab ist der bisherigen Standardtherapie (FVIII-Routineprophylaxe) in Bezug auf die **Häufigkeit von allen und behandelten Blutungsepisoden signifikant und klinisch bedeutsam überlegen bei vergleichbar guter Verträglichkeit.**

4.3.2.4.2 Ergebnisse weitere Untersuchungen – Deskriptive Darstellung HAVEN 3

Tabelle 4-140: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (deskriptive Darstellung HAVEN 3)

	HAVEN 3			
	Arm A	Arm B	Arm C _{Emi}	Arm D
ABR (Rate Ratio; 95 % KI)				
Alle Blutungen	2,12 [1,28; 3,53]	2,38 [1,59; 3,57]	3,83 [1,88; 7,81]	2,64 [1,79; 3,90]
Behandelte Blutungen	1,49 [0,88; 2,52]	1,49 [0,89; 2,51]	2,20 [0,63; 7,74]	1,39 [0,93; 2,08]
Gelenkblutungen	0,98 [0,60; 1,60]	1,01 [0,49; 2,11]	1,36 [0,25; 7,37]	0,97 [0,56; 1,68]
Patienten mit Ereignis n/N (%)				
Gesundheitszustand				
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung um 10 Punkte	11 / 36 (30,6)	7 / 33 (21,2)	8 / 16 (50,0)	12 / 59 (20,3)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität				
Erwachsene				
Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte im Gesamtscore	27 / 36 (75,0)	23 / 33 (69,7)	10 / 15 (66,7)	30 / 52 (57,7)
Jugendliche				
Anteil mit Haemo-QoL-SF- Verbesserung um 5 Punkte im Gesamtscore	-	-	0 / 1 (0,0)	3 / 7 (42,9)
Generelle Verträglichkeit				
Patienten mit UE	35 / 36 (97,2)	31 / 35 (88,6)	12 / 17 (70,6)	58 / 63 (92,1)
Patienten mit UE Grad 3	5 / 36 (13,9)	5 / 35 (14,3)	0 / 17 (0,0)	9 / 63 (14,3)
Patienten mit UE Grad 4	0 / 36 (0,0)	2 / 35 (5,7)	0 / 17 (0,0)	1 / 63 (1,6)
Patienten mit SUE	3 / 36 (8,3)	5 / 35 (14,3)	0 / 17 (0,0)	10 / 63 (15,9)
Abkürzungen: -: < 10 Ereignisse; ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; NB: negativ-binomial; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;				

Blutungsepisoden

In der Analyse der ABR jeglicher behandelten und unbehandelten Blutungsepisoden wurde sowohl in dem mit einer prophylaktischen Therapie durch Emicizumab behandelten und randomisierten Studienteil (Arme A, B, Arm C_{Emi}), als auch in dem nicht-randomisierten Studienarm D konsistent niedrige Blutungsraten festgestellt.

Gesundheitszustand

Die Analyse des Gesundheitszustands anhand des EQ-5D-VAS zeigte für die Hälfte der Patienten mit einem Wechsel von einer FVIII-Bedarfsbehandlung auf eine Emicizumab-

Prophylaxe (Arm C_{Emi}) eine klinisch relevante Verbesserung. In den übrigen Studienarmen A, B und D zeigte sich eine klinisch relevante Verbesserung bei 20,3 bis 30,6 % der Patienten.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die deskriptive Analyse der erwachsenen Patienten in den Armen A, B, C_{Emi} und D zeigt im Gesamtscore des Haem-A-QoL eine Verbesserung bei 57,7 bis 75 % der Population.

Zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei jugendlichen Patienten lassen sich aufgrund unzureichender Patientenzahlen keine Aussagen machen.

Verträglichkeit

Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.6.1.

Fazit

In der deskriptiven Analyse aller vier Einzelarme der HAVEN 3 wurden **konsistent niedrige Blutungsraten** beobachtet. Die Betrachtung der **Verträglichkeit** von Emicizumab ergibt **vergleichbare Ergebnisse** zu den bereits dargestellten Analysen. Es wurden keine neuen Verträglichkeitsaspekte identifiziert.

4.3.2.4.3 Ergebnisse weitere Untersuchungen – HAVEN 4

Tabelle 4-141: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (HAVEN 4)

	HAVEN 4	
	Run-In-Phase	Expansionsphase
Annualisierte Blutungsrate (ABR, 95 % KI)		
Alle Blutungen	2,69 [0,52; 13,92]	3,79 [2,51; 5,73]
Behandelte Blutungen	1,42 [0,27; 7,48]	2,07 [1,12; 3,80]
Gelenkblutungen	NE	1,43 [0,64; 3,22]
	Patienten mit Ereignis, n/N (%)	
Gesundheitszustand		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS Verbesserung um 10 Punkte	-	15 / 36 (41,7)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Erwachsene		
Anteil mit Haem-A-QoL Verbesserung um 7 Punkte im Gesamtscore	-	28 / 33 (84,8)
Jugendliche		
Anteil mit Haemo-QoL-SF- Verbesserung um 5 Punkte im Gesamtscore	-	2 / 3 (66,7)
Generelle Verträglichkeit		
Patienten mit UE	4 / 4 (100)	29 / 36 (80,6)
Patienten mit UE Grad 3	1 / 4 (25,0)	2 / 36 (5,6)
Patienten mit UE Grad 4	0 / 4 (0,0)	0 / 36 (0,0)
Patienten mit SUE	1 / 4 (25,0)	1 / 36 (2,8)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; NB: negativ-binomial; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;		

Blutungsepisoden

Sowohl in der pharmakokinetischen „Run-In“-, als auch in der „Expansions“-Phase zeigte sich eine konstant niedrige Rate jeglicher Blutungsepisoden (ABR) unter dem jeweiligen im Studienprotokoll definierten Behandlungsregimen mit Emicizumab.

Gesundheitszustand

Bei Betrachtung des Gesundheitszustands anhand der Ergebnisse aus der „Expansions“-Phase ergibt sich ein Anteil von 41,7 % der Patienten mit einer als klinisch relevant beschriebenen Verbesserung der EQ-5D-VAS um zehn Punkte.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der Haem-A-QoL-Gesamtscore in der „Expansionsphase“ ergibt für 84,8 % der erwachsenen Patienten eine Verbesserung um sieben Punkte. Aufgrund der geringen Anzahl jugendlicher Patienten in der HAVEN 4 konnte für diese Population keine aussagekräftige Ergebnisbewertung erfolgen.

Verträglichkeit

Eine ausführliche Beschreibung der einzelnen Verträglichkeitsendpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.6.2.

Fazit

In der deskriptiven Analyse der HAVEN 4 zeigte eine Behandlung mit Emicizumab alle vier Wochen **konsistent niedrige Blutungsraten** bei **guter Verträglichkeit**.

4.3.2.4.4 Ergebnisse weitere Untersuchungen – HOHOEMI

Tabelle 4-142: Zusammenfassung der Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen (HOHOEMI)

	HOHOEMI	
	Q2W-Kohorte	Q4W-Kohorte
Annualisierte Blutungsrate (ABR, 95 % KI)		
Alle Blutungen	14,1 [7,63; 26,17]	21,8 [9,16; 51,80]
Behandelte Blutungen	1,3 [0,59; 2,92]	0,7 [0,18; 2,65]
Gelenkblutungen	0,9 [0,33; 2,33]	-
	Patienten mit Ereignis, n/N (%)	
Generelle Verträglichkeit		
Patienten mit UE	6 / 6 (100)	7 / 7 (100)
Patienten mit UE Grad 3	0 / 6 (0,0)	0 / 7 (0,0)
Patienten mit UE Grad 4	0 / 6 (0,0)	0 / 7 (0,0)
Patienten mit SUE	1 / 6 (16,7)	1 / 7 (14,3)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; NB: negativ-binomial; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse;		

Blutungsepisoden

In beiden im Studienprotokoll definierten Behandlungsregimen (Emicizumab-Prophylaxe alle zwei Wochen bzw. alle vier Wochen) zeigte sich eine niedrige Rate jeglicher behandelten Blutungsepisoden (ABR).

Verträglichkeit

Eine Beschreibung der Verträglichkeitsendpunkte findet sich in Abschnitt 4.3.2.3.3.6.3.

Fazit

Emicizumab zeigt bei zwei- sowie vierwöchentlicher subkutaner Gabe eine **klinisch relevante Wirksamkeit** in Bezug auf die Reduktion der behandlungsbedürftigen Blutungsraten bei **guter Verträglichkeit**. Die Ergebnisse bestätigen bei pädiatrischen Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) die Anwendbarkeit, Wirksamkeit und Sicherheit des für Erwachsene gleichen Therapieregimes. Zudem liefert die Studie erste Daten zum Einsatz von Emicizumab bei Patienten unter einem Jahr. In dieser speziellen Population traten bei gleicher Verträglichkeit keine Blutungen auf.

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 0 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Für den Vergleich zwischen der Emicizumab-Prophylaxe und einer FVIII-Prophylaxe liegt ein intraindividueller Vergleich vor. Dieser war a priori geplant und wurde gemäß den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice durchgeführt (107), wodurch er gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA in den Evidenzgrad IIa: „prospektiv vergleichende Kohortenstudien“ eingeordnet werden kann (2).

Bei einer Nutzenbewertung ist in der Regel die Anforderung für Aussagen mit der Qualität eines Belegs, dass zwei voneinander unabhängig durchgeführte Studien mit endpunktbezogener hoher Ergebnissicherheit und entsprechendem statistisch signifikantem Effekt vorliegen. Analog dem Vorgehen der EMA besteht auch bei der frühen Nutzenbewertung die Möglichkeit, auf Basis einer pivotalen Studie eine hinreichende Ergebnissicherheit zu erreichen, was einem Beleg entspricht. Gemäß dem IQWiG Methodenpapier (7) wurde die Anforderung dahingehend geändert, dass mindestens 1000 Patienten durch mindestens zehn Zentren eingeschlossen wurden. Die Anforderung des IQWiG erfüllt der intraindividuelle Vergleich hinsichtlich der Patientenzahl nicht. Aus Sicht von Roche gibt es für die Beurteilung der Belastbarkeit einer Studie noch weitere wichtige Kriterien.

Im Folgenden wird der intraindividuelle Vergleich bezüglich der Anforderungen aus der „CPMP: Points to consider on application with: 1. meta-analyses; 2. one pivotal study“ überprüft (108). Diese CPMP-Richtlinie wird wegen ihrer komplexeren Anforderungen als relevant angesehen. Im Folgenden werden die Kriterien auf den intraindividuellen Vergleich übertragen. Dabei wird von einer Gleichgewichtung der Kriterien ausgegangen.

Interne Validität („Es sollte keine Anzeichen für mögliche Verzerrung geben.“)

Aufgrund elementarer Aspekte des Studiendesigns (keine Verblindung) kann eine Verzerrung prinzipiell nicht ausgeschlossen werden. Bei dem berücksichtigten Vergleich handelt es sich jedoch um einen intraindividuellen Vergleich. Patienten fungierten dabei als ihre eigenen Kontrollen. Somit gibt es kein Potenzial einer systematischen Verzerrung durch die fehlende Randomisierung im intraindividuellen Vergleich.

Eine Verzerrung könnte lediglich durch einen systematischen Ausschluss von Patienten aus der NIS (BH29768) beim Übergang in die HAVEN 3 entstehen. Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient in der NIS (BH29768) verstorben und ein Patient hat die Studie vorzeitig beendet (Grund: „Andere“). Die übrigen drei Patienten beendeten die NIS (BH29768). Von diesen drei Patienten erhielt nur ein Patient eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung. Dieser Patient hat sich

entschieden, nicht an der HAVEN 3 teilzunehmen. Die anderen beiden Patienten wurden nicht in Deutschland und daher nach einem anderen Therapiestandard behandelt.

Da der intraindividuelle Vergleich prospektiv geplant war, gab es weder Unterschiede in der Erhebung, noch in der Auswertung der Endpunkte. Die Erhebung und Auswertung erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren.

Das Präparat mit der längsten Halbwertszeit der im Rahmen der NIS (BH29768) angewendeten FVIII-Präparate ist Efmoroctocog alfa (ELOCTA®). Da selbst bei diesem FVIII-Präparat die Halbwertszeit unter 24 Stunden liegt (62), ist ein Carry-Over-Effekt unwahrscheinlich. Alle Patienten wurden sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3 mindestens 24 Wochen beobachtet.

Die Vergleiche beinhalten in den Dimensionen „Morbidity“ und „Verträglichkeit“ patientenrelevante Endpunkte, die eine hohe Ergebnissicherheit aufweisen.

Externe Validität („Die Studienpopulation soll für eine Übertragung auf die zu behandelnde Population geeignet sein.“)

Insgesamt ist zu prüfen, ob die Studienpopulation in Bezug auf wesentliche Subgruppen auf die zu behandelnde Population vergleichbar ist. Die Studienpopulation der HAVEN 3 ist sowohl in den allgemeinen Patientencharakteristika, als auch hinsichtlich krankheitsspezifischer Kriterien auf die Versorgungsrealität in Deutschland übertragbar.

Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten der Teilpopulation-22 und -37 der NIS (BH29768) mit interventionellen Studien konnte mittels einer systematischen bibliographischen- und Studienregisterrecherche gezeigt werden (siehe dazu auch Abschnitt 4.3.2.2.1) (21).

Statistische Signifikanz („Normalerweise ist ein Grad der statistischen Signifikanz deutlich besser als das 5 %-Niveau notwendig.“)

Emicizumab führt im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe bei allen sowie bei allen behandelten Blutungen zu einer statistisch signifikanten Reduktion der Blutungsraten. Für spontane, traumatische und Gelenkblutungsepisoden (ABR) zeigen sich klinisch bedeutsame Unterschiede zwischen den untersuchten Behandlungsregimen, welche – bei kleiner Fallzahl – kein statistisches Signifikanzniveau erreichen.

Datenqualität

Die Qualität der Studiendaten ist gemäß den Kriterien der ICH E6 Guidelines for Good Clinical Practice (107) sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3 sichergestellt. Die Applikationsregime wurden über den BMQ erfasst. Patienten waren im Umgang mit Blutungen und deren Behandlung geschult. Da der intraindividuelle Vergleich prospektiv geplant war, gab es keine Unterschiede in der Erhebung der Endpunkte zwischen den beiden Studien. Insgesamt ist somit die Datenqualität wie auch Vergleichbarkeit der Daten in der NIS (BH29768) und der HAVEN 3 sichergestellt.

Interne Konsistenz („A. Ähnliche Effekte zeigen sich in verschiedenen vordefinierten Subgruppen; B. Alle relevanten Endpunkte haben ähnliche Ergebnisse.“)

In der Gesamtschau kann nach eingehender statistischer und medizinischer Betrachtung für keine der vordefinierten Subgruppen bzw. Kategorien einer Subgruppe von einer relevanten Effektmodifikation ausgegangen werden. In keiner Subgruppe zeigt sich konsistent eine unterschiedliche Wirksamkeit und/oder Verträglichkeit und/oder Veränderung der Lebensqualität. Entsprechend wird bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht weiter nach Subgruppen differenziert.

Alle Sensitivitätsanalysen und ergänzenden Analysen unterstützen die dargestellten Ergebnisse des prospektiven, intraindividuellen Vergleichs.

Die interne Konsistenz ist damit aufgrund der ähnlichen Effekte in verschiedenen vordefinierten Subgruppen sowie der ähnlichen Ergebnisse der relevanten Wirksamkeitsendpunkte gegeben.

Effekte der Studienzentren („Keines der Studienzentren soll die Gesamtergebnisse dominieren, weder hinsichtlich der Anzahl der Patienten noch hinsichtlich der Effektgröße.“)

Alle an der HAVEN 3 beteiligten Zentren hatten weniger als zehn Patienten pro Studienarm. In dieser Studie wurden deshalb alle Zentren zu vordefinierten übergeordneten regionalen Einheiten gepoolt. Weder aus methodischer noch aus medizinischer Sicht ist eine gesonderte Betrachtung einzelner regionaler Einheiten erforderlich.

Hypothesen-Plausibilität („Die getestete Hypothese ist plausibel.“)

Der intraindividuelle Vergleich bildet eine Überlegenheitshypothese zum Therapiestandard der FVIII-Prophylaxe ab. Die Umsetzung einer Überlegenheitsstudie gegenüber dem Therapiestandard ist korrekt und plausibel.

Fazit

Es lassen sich nicht alle Kriterien der CPMP-Guidance auf den prospektiven intraindividuellen Vergleich übertragen (108). Die Ergebnissicherheit wird durch die konsistenten, gleichgerichteten Effekte über alle Vergleiche getragen. Das Studiendesign und die geringe Anzahl an Patienten führen zu einer Ergebnissicherheit in der Kategorie „Anhaltspunkt“.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie, worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse und Herleitung des Zusatznutzens

Die Bewertung des Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber der FVIII-Prophylaxe für Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1%) basiert auf den Ergebnissen des prospektiv geplanten intraindividuellen Vergleichs der NIS (BH29768) und HAVEN 3.

Wichtige Kritikpunkte des G-BA und des IQWiG in Bezug auf den intraindividuellen Vergleich des vorangegangenen Verfahrens zu Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern wurden vollumfänglich aufgegriffen. Dies ist plausibel, da die Art des intraindividuellen Vergleichs zu der des vorangegangenen Verfahrens analog ist.

Kritik G-BA/IQWiG	Erläuterung
Unkontrollierte und daher nicht adäquate Prophylaxe in der Studie BH29768	
4. „In der Gesamtschau lassen sich die in der nicht-interventionellen Beobachtungsstudie BH29768 (NIS) beobachteten Blutungsraten nicht sinnvoll interpretieren, da die Studie insbesondere hinsichtlich der Applikationsregime der FEIBA®-Prophylaxe unkontrolliert erfolgte.“ (67) 5. „Der pU hat nicht gewährleistet, dass in den verschiedenen Studien ähnliche Bedingungen für die Durchführung einer adäquaten prophylaktischen Behandlung vorliegen. In den HAVEN-Studien wurde diese Behandlung unter kontrollierten Studienbedingungen durchgeführt, die Behandlung in der Studie BH29768 entspricht einer unkontrollierten Beobachtung.“ (68) 6. „Aus den Studienunterlagen zur Studie BH29768 lässt sich dementsprechend entnehmen, dass ein großer Teil der vom pU betrachteten Teilpopulationen der Studie BH29768 in beiden vorgelegten Vergleichen keine adäquate prophylaktische Behandlung erhalten hat.“ (68)	Zu 1. und 3.: Es wurden nur Patienten ausgewertet, die eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung erhalten haben. Die Selektion der in den intraindividuellen Vergleich eingeschlossenen Patienten erfolgte anhand einer zulassungskonform verordneten Therapie und deren Umsetzung über den gesamten Dokumentationszeitraum. Zu 2.: Die Vergleichbarkeit der Blutungsraten der Teilpopulation-22 und -37 der NIS (BH29768) mit kontrollierten, interventionellen Studien konnte mittels einer systematischen bibliographischen und Studienregisterrecherche gezeigt werden (21). Zu 3.: Die Applikationsregime der FVIII-Prophylaxe wurden über den BMQ erfasst und kontrolliert. Die BMQ-Compliance-Rate war sowohl für die NIS (BH29768; FVIII-Prophylaxe 93,9 %) als auch für die HAVEN 3 (Emicizumab-Prophylaxe 97, 8 %) hoch (69).
Keine Angabe der Beobachtungsdauer in der Studie BH29768 sowie nicht erreichte Mindeststudiendauer	
„Des Weiteren fehlen für die Patienten, die letztendlich von der NIS in die HAVEN-Studien übergingen, Angaben zur Länge der Beobachtungsdauer in der NIS-Studie.“ (67) „Zusätzlich ist für die Patienten, die in der Studie BH29768 beobachtet wurden, das Kriterium der Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht erfüllt.“ (70)	Alle Patienten in der NIS (BH29768) wurden mindestens 172 Tage (24,6 Wochen) und bis zu 316 Tage (45,1 Wochen) beobachtet (66).
Nicht erklärte Dropouts nach Übergang von Studie BH29768 in HAVEN-Studie	
„Weitere mögliche Unsicherheiten bestehen aufgrund der nicht erklärten Dropouts von Patienten vor dem Übergang von der Studie BH29768 in eine der HAVEN-Studien. Ohne ausreichende Darlegung der Gründe, die dazu führten, dass diese Patienten nicht in den HAVEN-Studien weiterbehandelt wurden, lässt sich die Datenlage nicht bewerten.“ (67)	Von den fünf Patienten, die nicht in die HAVEN 3 eingeschlossen wurden, ist ein Patient in der NIS (BH29768) verstorben (Myokardinfarkt) und ein Patient hat die Studie vorzeitig beendet (Grund: „Andere“). Die übrigen drei Patienten beendeten die NIS (BH29768). Von diesen drei Patienten erhielt nur ein Patient eine Therapie gemäß der in Deutschland gültigen Zulassung. Dieser Patient hat sich entschieden, nicht an der HAVEN 3 teilzunehmen. Die anderen beiden Patienten wurden nicht in Deutschland und daher nach einem anderen Therapiestandard behandelt.
Selektive Darstellung einzelner Endpunkte für formal therapietreue Patientenpopulation	
„Auch die ergänzend mit der Stellungnahme vorgelegten Auswertungen zu „formal therapietreuen“ Patienten erhöhen nicht die Interpretierbarkeit der vorgelegten Vergleiche. Zudem wurden in der Stellungnahme Auswertungen nur selektiv für wenige Endpunkte vorgelegt.“ (67) „Mit der Stellungnahme zu der Dossierbewertung zu	Alle Endpunkte werden für die formal therapietreue Patientenpopulation (Teilpopulation-22) dargestellt. Als formal therapietreu definiert wurden alle Patienten, die innerhalb ihrer individuellen Gesamtbeobachtungszeit in mindestens 80 % der Wochen • mindestens die Untergrenze der

Emicizumab hat der pU Ergebnisse zu einer Teilpopulation „formal therapietreuer“ Patienten der beiden Vorher-nachher-Vergleiche vorgelegt, aufgeteilt nach Alter (Patienten ≥ 12 Jahre bzw. Patienten < 12 Jahre), allerdings selektiv nur für 3 Blutungsendpunkte sowie die Patientencharakteristika der Teilpopulationen.“ (70)	zulassungskonformen Dosierung und die zulassungskonforme Mindestanzahl an wöchentlichen Applikationen erhielten. Die zulassungskonforme Teilpopulation-37 der NIS ist in Anhang 4-G dargestellt.

Speziell in der Indikation der Hämophilie A ist aufgrund der phänotypischen Unterschiede und individuellen Therapie ein intraindividueller Vergleich methodisch zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Zum Nachweis der Vergleichbarkeit der in der NIS (BH29768) dokumentierten Blutungsraten unter zulassungskonformer Prophylaxe mit FVIII-Präparaten wurde eine systematische bibliographische- und Studienregisterrecherche durchgeführt. Die Suchstrategien, Selektionskriterien und Ergebnisse liegen als separater Bericht als Referenz bei (21). Die Vergleichbarkeit wird in den folgenden Abbildungen anhand der ABR für behandelte Blutungen sowie Gelenkblutungen demonstriert, da diese als wichtigstes Blutungsereignis am häufigsten berichtet wurde (siehe Abbildung 4-12 und Abbildung 4-13).

Behandelte Blutungen

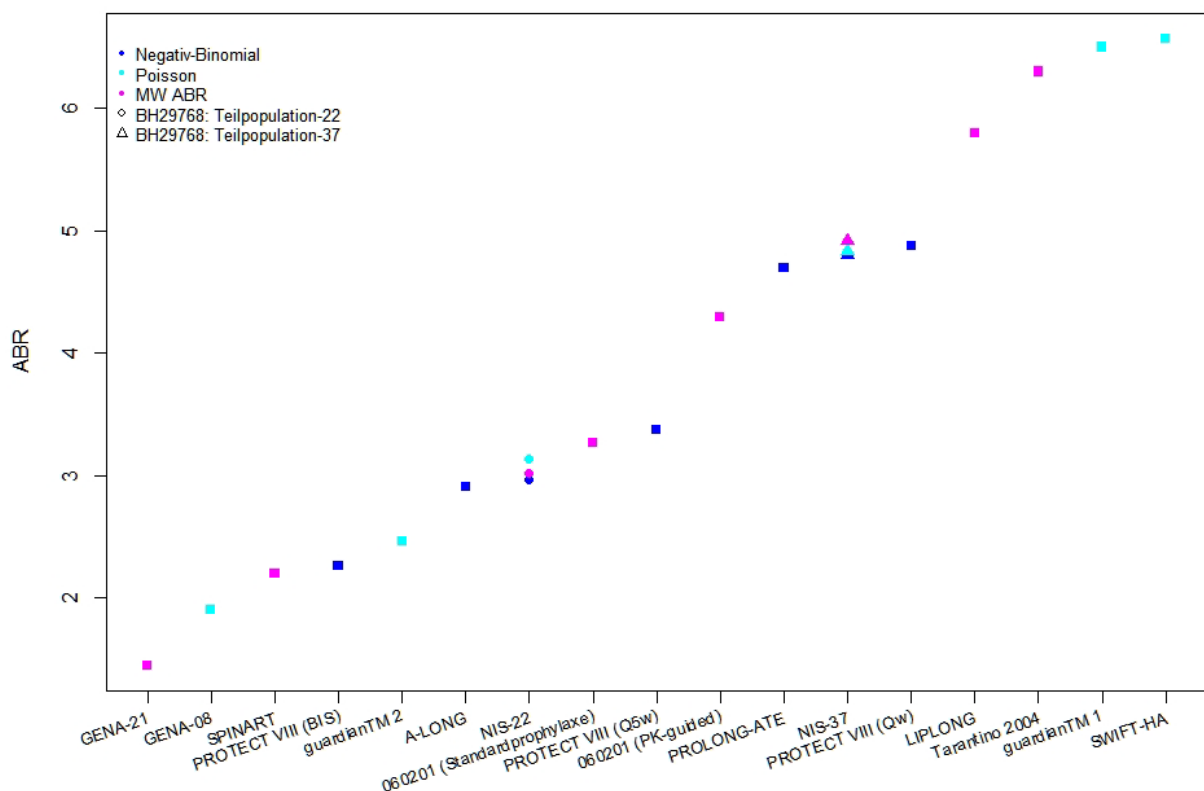


Abbildung 4-12: Behandelte Blutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien

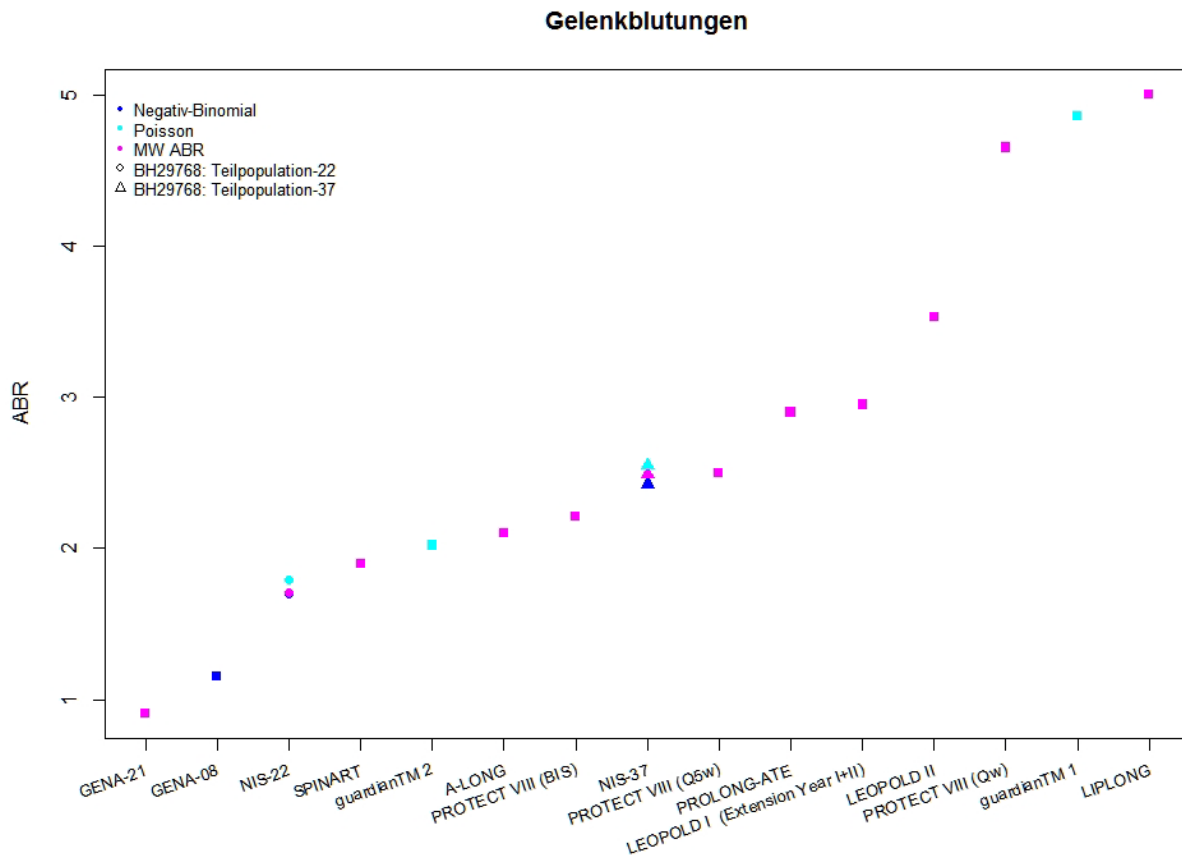


Abbildung 4-13: Gelenkblutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien

Sowohl die Teilpopulation-22 als auch die Teilpopulation-37 ordnen sich, unabhängig von der Berechnung der ABR (Mittelwert der ABR, Poisson-Modell oder Negativ-Binomial-Modell), in das Gesamtbild der berichteten ABR der interventionellen Studien ein. Eine zusätzliche Darstellung der Blutungen nach Größe und Startzeitpunkt der Studien gibt keine Erkenntnis über die große Streuung der berichteten Blutungsraten und ist im Anhang 4-H dargestellt.

Vor dem Hintergrund der Prüfung der Einwände zur Nutzenbewertung von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern geht Roche für das aktuelle Verfahren davon aus, dass der intraindividuelle Vergleich *lege artis* ist und die Ergebnisse zur Beurteilung des Ausmaßes des Effektes geeignet sind.

Damit ist der intraindividuelle Vergleich von Patienten mit schwerer Hämophilie A zwischen der NIS (BH29768) und der HAVEN 3 – auch vor dem Hintergrund der Einwände zur Nutzenbewertung von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern – adäquat und zur Ableitung eines Zusatznutzens von Emicizumab gegenüber einer FVIII-Prophylaxe geeignet.

Im Einzelnen ergeben sich die in Tabelle 4-143 dargestellten Ergebnisse.

Tabelle 4-143: Ausmaß des Zusatznutzens – Emicizumab-Prophylaxe vs. Prophylaxe mit FVIII-Präparaten (Teilpopulation-22)

Endpunkt	Effektschätzer [95 % KI]	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität – ABR		
Alle Blutungen	RR: 0,57 [0,36; 0,92] p-Wert: 0,0197	Beträchtlicher Zusatznutzen
	Anteil Patienten mit null Blutungen: 40,9 % vs. 31,8 %	
Behandelte Blutungen	RR: 0,47 [0,26; 0,87] p-Wert: 0,0153	
	Anteil Patienten mit null Blutungen: 50,0 % vs. 36,4 %	
Gelenkblutungen	RR: 0,47 [0,20; 1,09] p-Wert: 0,0774	
	Anteil Patienten mit null Blutungen: 72,7 % vs. 50,0 %	
Morbidität – Gesundheitszustand		
Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS- Verbesserung um 10 Punkte	-	Kein Zusatznutzen
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
Haem-A-QoL Gesamtscore Anteil mit Verbesserung um 7 Punkte	RR: 0,57 [0,19; 1,74] p-Wert: 0,3236	Kein Zusatznutzen
Verträglichkeit		
UE	RR: 1,54 [1,07; 2,22] p-Wert: 0,0206	Kein Zusatznutzen
UE Grad 3	-	
UE Grad 4	-	
SUE	-	
Zusatznutzen		Nicht quantifizierbar
Abkürzungen: -: < 10 Ereignisse; ABR: Annualisierte Blutungsrate; EQ-5D-VAS: European Quality of Life Questionnaire visuelle Analogskala; KI: Konfidenzintervall; RR: Rate Ratio (ABR); RR: Relatives Risiko (Gesundheitszustand, Lebensqualität, Verträglichkeit); SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; UE: Unerwünschte Ereignisse; Quelle: (72, 74–76, 78)		

Mortalität

Die Mortalität ist in diesem Anwendungsgebiet kein separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit der Therapie. Mögliche Todesfälle würden im Rahmen der Verträglichkeit erhoben und dargestellt. Es traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Annualisierte Blutungsrate

Emicizumab ist einer FVIII-Prophylaxe für die Endpunkte ABR aller Blutungen und behandelter Blutungen mit bedeutsamer und statistisch signifikanter Verbesserung überlegen. Das Blutungsrisiko wurde unter Emicizumab zu 43 % bzw. 53 % reduziert. Auch bei den Gelenkblutungen zeigt Emicizumab mit einer Reduktion des Blutungsrisikos um 53 % einen Vorteil gegenüber einer FVIII-Prophylaxe. Bei allen drei erhobenen Blutungsarten war der Anteil der Patienten mit null Blutungen höher als im Vergleichsarm.

Emicizumab hat im Vergleich mit einer FVIII-Prophylaxe einen **beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde mit der validierten VAS des Fragebogens EQ-5D erfasst.

Emicizumab ist mit einer FVIII-Prophylaxe für den Endpunkt Gesundheitszustand vergleichbar.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde mit den krankheitsspezifischen Fragebögen Haem-A-QoL für Erwachsene sowie Haemo-QoL-SF für Jugendliche erfasst.

Emicizumab zeigt eine numerische, statistisch nicht signifikante Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Vergleich zu einer FVIII-Prophylaxe.

Verträglichkeit

Emicizumab ist mit einer FVIII-Prophylaxe hinsichtlich der Verträglichkeit vergleichbar. Die Unterschiede hinsichtlich der Gesamtzahl an UE (überwiegend Grad 1/Grad 2) sind durch das Auftreten von Reaktionen an der Einstichstelle und Arthralgien unter einer Therapie mit Emicizumab zu erklären. Für Emicizumab sind keine neuen Sicherheitssignale aufgetreten.

Zusammenfassend hat Emicizumab im Vergleich zu einer FVIII-Prophylaxe

- einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Reduktion jeglicher spontanen oder traumatischen Blutungsereignisse.
- eine vergleichbar gute Verträglichkeit.

Der Zusatznutzen wurde über einen prospektiv geplanten, intraindividuellen Vergleich demonstriert. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie **Anhaltspunkt** zugeordnet. Im Vergleich zur FVIII-Prophylaxe zeigt Emicizumab **beträchtliche Effekte bei der Reduktion**

jeglicher Blutungsrate. Aufgrund der geringen Fallzahl wird über alle Domänen hinweg das Ausmaß des Zusatznutzens als nicht quantifizierbar eingestuft.

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 4-144: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %)	Nicht quantifizierbar mit beträchtlichen Effekten bei der Reduktion jeglicher Blutungsrate

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

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

Nicht zutreffend, da keine ausreichend vergleichbaren Studien zur Durchführung eines indirekten Vergleichs identifiziert wurden.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht randomisierte vergleichende Studien

Das Studiendesign der HAVEN 3 sah einen intraindividuellen Vergleich zwischen den Patienten vor, die im Rahmen der Studie prophylaktisch mit Emicizumab behandelt und in der vorgeschalteten NIS (BH29768) unter einer Prophylaxe mit FVIII-Präparaten beobachtet wurden. Da dieser Vergleich im Studienprotokoll präspezifiziert war, werden die entsprechenden Daten unter Abschnitt 4.3.2.2 dargestellt. Der intraindividuelle Vergleich sorgt im Vergleich zu einer randomisiert kontrollierten Studie zu einer umfassenderen Strukturgleichheit der Studienpopulation. Ein Periodeneffekt ist aus folgenden Gründen nicht anzunehmen: die sehr kurze Halbwertszeit der FVIII-Präparate sowie die sehr lange Halbwertszeit von Emicizumab.

Weitere Untersuchungen

Um die gesamte, aktuell verfügbare Evidenz für die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Emicizumab-Prophylaxe bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) abzubilden, werden unter 4.3.2.3 entsprechende Einzelarme aus der HAVEN 3 abgebildet. Zudem werden die Ergebnisse zur HAVEN 4 (BO39182), eine einarmige Studie zur Untersuchung eines vierwöchentlichen Applikationsintervalls von Emicizumab, dargestellt. Daten für pädiatrische Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper (FVIII-Restaktivität < 1 %) liefert die Studie HOHOEMI. Die Darstellung der Ergebnisse unter „weitere Untersuchungen“ erfolgt rein deskriptiv.

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 2005¹³, Molenberghs 2010¹⁴). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrunde liegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁵) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006¹⁶) 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

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

¹⁴ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: *A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials*. *Stat Methods Med Res* 2010; 19(3): 205-236.

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

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

- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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

Nicht zutreffend.

4.6 Liste der eingeschlossenen Studien

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

Tabelle 4-145: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokolle und SAP	Studienregistereintrag	Publikation
Studien mit Emicizumab				
HAVEN 3 (BH30071)	(24)	Studienprotokoll: (32) SAP: (33)	Clinicaltrials.gov (25) EU-CTR (26) WHO ICTRP (27, 28) PharmNet.Bund (29)	Mahlangu et al. 2018 (30)
HAVEN 4 (BO39182)	(84)	Studienprotokoll: (91) SAP: (109)	Clinicaltrials.gov (79) EU-CTR (80) WHO ICTRP (81, 82)	-
HOOEMI	-	Studienprotokoll: (87) Data Analysis Plan: (110)	WHO ICTRP (83)	-
Weitere Studien (für den intraindividuellen Vergleich)				
BH29768	(56)	Studienprotokoll: (77) Ein SAP wurde nicht erstellt	Clinicaltrials.gov (57) WHO ICTRP (58)	-

4.7 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab: 2018-04-01-D-348. URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: Fassung vom 18. Dezember 2008. Veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009. Zuletzt geändert am 16. August 2018. Veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 07.12.2018 B5. In Kraft getreten am 8. Dezember 2018; 2018.
3. Roche Pharma AG. Fachinformation Emicizumab (Hemlibra®): Stand: März 2019; 2019.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV; Beratungsanforderung 2015-B-185; Emicizumab zur Routineprophylaxe zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A; 16.03.2016.
5. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products 2011 Jul 21.
6. Wong SS-L, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4):451–5.
7. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Allgemeine Methoden - Version 5.0 vom 10.07.2017.
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). A13-07 - Rapid Report - Therapie von Hämophilie-Patienten 2015.
9. Valentino LA. Blood-induced joint disease: the pathophysiology of hemophilic arthropathy. J Thromb Haemost 2010; 8(9):1895–902.
10. Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A et al. Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013; 19(1):e1-47.
11. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Kapitel 6: Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate. 4. überarb. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2014.
12. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. Health Qual Life Outcomes 2007; 5:70.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit

- neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Dabrafenib (neues Anwendungsgebiet); 17.03.2016.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Nivolumab (neues Anwendungsgebiet); 20.10.2016.
 15. Mackensen S von, Campos IG, Acquadro C, Strandberg-Larsen M. Cross-cultural adaptation and linguistic validation of age-group-specific haemophilia patient-reported outcome (PRO) instruments for patients and parents. *Haemophilia* 2013; 19(2):e73-83.
 16. Mackensen S von, Bullinger M. Development and testing of an instrument to assess the Quality of Life of Children with Haemophilia in Europe (Haemo-QoL). *Haemophilia* 2004; 10(s1):17–25.
 17. Mackensen S von, Gringeri A, Siboni SM, Mannucci PM. Health-related quality of life and psychological well-being in elderly patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3):345–52.
 18. Wyrwich KW, Krishnan S, Poon JL, Auguste P, Maltzahn R von, Yu R et al. Interpreting important health-related quality of life change using the Haem-A-QoL. *Haemophilia* 2015; 21(5):578–84.
 19. Santagostino E, Lentz SR, Busk AK, Regnault A, Iorio A. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: Insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia* 2014; 20(4):527–34.
 20. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing Data and Undertaking Meta-Analyses (in Higgins (Hg.) 2008 - Cochrane handbook for systematic reviews: S. 243-296. Chichester: Wiley Blackwell; 2008.
 21. Roche Pharma AG. Faktor VIII-Routineprophylaxe bei schwerer Hämophilie A: Systematische Studienregister- und bibliographische Recherche zur annualisierten Blutungsrate in interventionellen Studien; 2019.
 22. European Medicines Agency. ICH Topic E 9 Statistical Principles for Clinical Trials: NOTE FOR GUIDANCE ON STATISTICAL PRINCIPLES FOR CLINICAL TRIALS (CPMP/ICH/363/96); 1998.
 23. Roche Pharma AG. Intraindividueller Vergleich: Studienzentren; [Teilpopulation-22]; 2018.
 24. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Primary Clinical Study Report - Study BH30071 (HAVEN 3) - A randomized, multicenter, open-label, Phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients without inhibitors. Report No.1082237, March 2018; HAVEN 3: Studienergebnisse; 13.03.2018.
 25. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche CP. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors:

- NCT02847637, BH30071|2016-000072-17. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637>. [aufgerufen 13.02.2019].
26. EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2016-000072-17, BH30071. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17. [aufgerufen 13.02.2019].
27. WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors: JPRN-JapicCTI-163345, NCT02847637. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345>. [aufgerufen 13.02.2019].
28. WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Patients Without Inhibitors: EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071;NCT02847637. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17. [aufgerufen 13.02.2019].
29. PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITHOUT INHIBITORS: 2016-000072-17. [aufgerufen 13.02.2019].
30. Mahlangu J, Oldenburg J, Paz-Priel I, Negrier C, Niggli M, Mancuso ME et al. Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors. *N Engl J Med* 2018; 379(9):811–22.
31. Blanchette VS, Key NS, Ljung LR, Manco-Johnson MJ, van den Berg HM, Srivastava A. Definitions in hemophilia: Communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2014; 12(11):1935–9.
32. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Study Protocol - A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITHOUT INHIBITORS - Version 3 - BH30071, 2016-000072-17, HAVEN 3: BH30071; 30.11.2016.
33. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Statistical Analysis Plan - Protocol BH30071 - A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITHOUT INHIBITORS: HAVEN 3; [Version 1]; 2017.
34. Food and Drug Administration. 21 Code of Federal Regulations, Part 11. Fed Regist 1997.

35. F. Hoffmann-La Roche Ltd. Bleed and Medication Questionnaire (BMQ) - Screenshots 2015 Dec 15.
36. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT (BH30071): Annualisierte Blutungsrate; 2018.
37. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT (BH30071): Gesundheitszustand; 2018.
38. Santagostino E, Auerswald G, Benson G, Dolan G, Jiménez-Yuste V, Lambert T et al. Switching treatments in haemophilia: Is there a risk of inhibitor development? Eur J Haematol 2015; 94(4):284–9.
39. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT (BH30071): Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.
40. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT (BH30071): Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); 2018.
41. MedDRA. Maintenance Support Services Organization (MSSO). Introductory Guide Version 19.1; 2016.
42. WHO Toxicity Grading Scale; 2003. URL: http://www.icssc.org/documents/resources/aemmanual2003appendicesfebruary_06_2003%20final.pdf.
43. Roche Pharma AG. Dossieranalysen RCT (BH30071): Verträglichkeit; 2018.
44. Güthlin, Corina. Die Messung gesundheitsbezogener Lebensqualität: Ausgewählte psychometrische Analysen und Anwendungsprobleme: Universität Freiburg; Wirtschafts- und Verhaltenswissenschaftliche Fakultät. Institut für Psychologie; 2006.
45. Büchi S, Scheuer E. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (in Buddeberg (Hg.) 2004 – Psychosoziale Medizin): S. 431–445. 3. aktualisierte Auflage: Springer Berlin Heidelberg; 2004.
46. Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). J Thromb Haemost 2013; 11(6):1119–27.
47. Manco-Johnson MJ, Lundin B, Funk S, Peterfy C, Raunig D, Werk M et al. Effect of late prophylaxis in hemophilia on joint status: A randomized trial. J Thromb Haemost 2017.
48. ClinicalTrials.gov, Bayer. Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment: NCT00623480, 12800|2008-000985-21. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480>. [aufgerufen 13.02.2019].
49. EudraCT, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compa: 2008-000985-21, Bay14-2222/12800. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000985-21. [aufgerufen 13.02.2019].

50. WHO ICTRP, Bayer. Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment: NCT00623480, 2008-000985-21;12800. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT00623480>. [aufgerufen 13.02.2019].
51. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche CP. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors: NCT02847637, BH30071|2016-000072-17. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637>. [aufgerufen 13.02.2019].
52. EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2016-000072-17, BH30071. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17. [aufgerufen 13.02.2019].
53. WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Patients Without Inhibitors: EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071;NCT02847637. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17. [aufgerufen 13.02.2019].
54. WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. L. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors: JPRN-JapicCTI-163345, NCT02847637. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345>. [aufgerufen 13.02.2019].
55. PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITHOUT INHIBITORS: 2016-000072-17. [aufgerufen 13.02.2019].
56. F. Hoffmann-La Roche Ltd. FINAL CLINICAL STUDY REPORT: A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT - Report No. 1080294 - December 2017: BH29768; 2017.
57. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02476942>. [aufgerufen 13.02.2019].
58. WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Multicenter, Non-Interventional Study Evaluating Bleeding Incidence, Health-Related Quality of Life, and Safety in Patients With Hemophilia A Under Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768.

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch/Trial2.aspx?TrialID=NCT02476942>. [aufgerufen 13.02.2019].
59. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika: Intraindividueller Vergleich; [Teilpopulation-22]; 2018.
 60. Baxter AG. Fachinformation ADVATE (Octocog alfa): Stand: Juni 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
 61. Pfizer Limited. Fachinformation ReFacto AF (Moroctocog alfa): Stand: August 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
 62. Swedish Orphan Biovitrum AB. Fachinformation ELOCTA (Efmoctocog alfa): Stand: November 2017. [aufgerufen 11.02.2019].
 63. Baxalta Innovations GmbH. Fachinformation ADYNOVI (Rurioctocog alfa pegol): Stand: Februar 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
 64. Octapharma AB. Fachinformation Nuwiq (Simoctocog alfa): Stand: März 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
 65. Novo Nordisk A/S. Fachinformation NovoEight (Turoctocog alfa): Stand: Juli 2018. [aufgerufen 11.02.2019].
 66. Roche Pharma AG. Intraindividueller Vergleich: Beobachtungsdauer; 2018.
 67. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Emicizumab: 2018-04-01-D-348; [01.04.2018 bis 20.09.2018]; 20.09.2018; URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>.
 68. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 642 Emicizumab (Hämophilie A) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V nach § 35a SGB V – Emicizumab: 2018-04-01-D-348, A18-20; 27.06.2018; URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>.
 69. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: BMQ-Compliance; [Teilpopulation-22]; 2018.
 70. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte – Nr. 661 Emicizumab (Hämophilie A) – Addendum zum Auftrag A18-20: 2018-04-01-D-348, A18-49; 29.08.2018; URL: <https://www.g-ba.de/informationen/nutzenbewertung/355/>.
 71. Prof. Dr. Dieter Hauschke. Nutzenbewertung zu Emicizumab (Hemlibra®) gemäß § 35a SGB V: Intraindividuelle Vergleiche: Eine Bewertung aus biometrischer Sicht; 10.10.2018.
 72. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Annualisierte Blutungsrate; [Teilpopulation-22]; 2018.
 73. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Anteil Patienten mit null Blutungen ("zero bleeds"); [Teilpopulation-22]; 2018.

74. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Gesundheitszustand; [Teilpopulation-22]; 2018.
75. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); [Teilpopulation-22]; 2018.
76. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); [Teilpopulation-22]; 2018.
77. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. NIS PROTOCOL: A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT: BH29768; 04.09.2015.
78. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Verträglichkeit; [Teilpopulation-22]; 2018.
79. ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche CP. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A: NCT03020160, BO39182[2016-001094-33. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160>. [aufgerufen 13.02.2019].
80. EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Roche Farma, S.A.). A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: 2016-001094-33, BO39182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33. [aufgerufen 13.02.2019].
81. WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. (Roche Farma, S.A.). A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Hemophilia A: EUCTR2016-001094-33-ES, BO39182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33. [aufgerufen 13.02.2019].
82. WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Phase III clinical study of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A: JPRN-JapicCTI-163391, NCT03020160. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391>. [aufgerufen 13.02.2019].
83. WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab given every 2 weeks and 4 weeks in hemophilia A pediatric patients without inhibitors (HOHOEMI): JPRN-JapicCTI-173710. URL: <http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710>. [aufgerufen 13.02.2019].
84. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Primary Clinical Study Report - Study BO39182, (HAVEN 4) A multicenter, openlabel, phase III study to evaluate the efficacy, safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of emicizumab

- given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A. Report No. 1085099 – May 2018; 30.05.2018.
85. Roche Pharma AG. HAVEN 4 (BO39182): Studienzentren; 2018.
 86. Roche Pharma AG. HAVEN 3 (BH30071): Studienzentren; 2018.
 87. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Study Protocol - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 2 WEEKS AND 4 WEEKS IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS AGED LESS THAN 12 YEARS WITHOUT FVIII INHIBITORS - Version 2 - JO39881, HOHOEMI: JO39881; 11.09.2017.
 88. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika: HAVEN 3 (BH30071) Arm C_{Emi}; 2018.
 89. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika: HAVEN 4 (BO39182); 2018.
 90. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Demographie und Baseline-Charakteristika: HOHOEMI (JO39881); 2018.
 91. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Study Protocol - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A - Version 4 - BO39182, 2016-001094-33, HAVEN 4: BO39182; 25.05.2018.
 92. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung HAVEN 3 (BH30071): Beobachtungsdauer; 2018.
 93. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung HAVEN 3: Annualisierte Blutungsrate; 2018.
 94. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung HAVEN 3 (BH30071): Anteil Patienten mit null Blutungen ("zero bleeds"); 2018.
 95. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HAVEN 4 (BO39182): Annualisierte Blutungsrate; 2018.
 96. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HAVEN 4 (BO39182): Anteil Patienten mit null Blutungen ("zero bleeds"); 2018.
 97. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HOHOEMI (JO39881): Annualisierte Blutungsrate; 2019.
 98. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung HAVEN 3 (BH30071): Gesundheitszustand; 2018.
 99. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HAVEN 4 (BO39182): Gesundheitszustand; 2018.
 100. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung HAVEN 3 (BH30071): Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.

101. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung HAVEN 3 (BH30071): Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); 2018.
102. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HAVEN 4 (BO39182): Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); 2018.
103. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HAVEN 4 (BO39182): Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); 2018.
104. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Deskriptive Darstellung HAVEN 3: Verträglichkeit; 2018.
105. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HAVEN 4 (BO39182): Verträglichkeit; 2018.
106. Roche Pharma AG. Dossieranalysen HOHOEMI (JO39881): Verträglichkeit; 2018.
107. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use (ICH). GUIDELINE FOR GOOD CLINICAL PRACTICE; 10.06.1996.
108. European Medicines Agency. Points to consider on application with 1. meta-analyses; 2. one pivotal study 2001 May 31.
109. F. Hoffmann-La Roche Ltd / Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Statistical Analysis Plan - A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: HAVEN 4; [Version 1]; 20.06.2017.
110. Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. Data Analysis Plan - A Multicenter, Open-Label, Phase III Clinical Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of Emicizumab Given Every 2 Weeks and 4 Weeks in Hemophilia A Pediatric Patients Aged Less Than 12 Years Without FVIII Inhibitors: Protocol No. JO39881 2018 Dec 6.
111. Antun A, Monahan PE, Manco-Johnson MJ, Callaghan MU, Kanin M, Knoll C et al. Inhibitor recurrence after immune tolerance induction: A multicenter retrospective cohort study. J Thromb Haemost 2015; 13(11):1980–8.
112. Walters SJ, Brazier JE. Comparison of the minimally important difference for two health state utility measures: EQ-5D and SF-6D. Qual Life Res 2005; 14(6):1523–32.
113. Roche Pharma AG. Patientendisposition HAVEN 4 (BO39182); 2018.
114. Lundin B, Manco-Johnson ML, Ignas DM, Moineddin R, Blanchette VS, Dunn AL et al. An MRI scale for assessment of haemophilic arthropathy from the International Prophylaxis Study Group. Haemophilia 2012; 18(6):962–70.
115. Roche Pharma AG. Demographie und Baseline-Charakteristika: Intraindividueller Vergleich; [Teilpopulation-37]; 2018.
116. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Annualisierte Blutungsrate; [Teilpopulation-37]; 2018.
117. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Anteil Patienten mit null Blutungen ("zero bleeds"); [Teilpopulation-37]; 2018.

118. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Gesundheitszustand; [Teilpopulation-37]; 2018.
119. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haemo-QoL-SF (Jugendliche); [Teilpopulation-37]; 2018.
120. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Gesundheitsbezogene Lebensqualität Haem-A-QoL (Erwachsene); [Teilpopulation-37]; 2018.
121. Roche Pharma AG. Dossieranalysen Intraindividueller Vergleich: Verträglichkeit; [Teilpopulation-37]; 2018.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

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

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	08.12.2010	
Zeitsegment	1980 to 2010 week 50	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ¹⁷] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Meglitinide/	848
2	Nateglinide/	1686
3	Repaglinide/	2118
4	(glinid* or meglitinid* or nateglinid* or repaglinid*).ab,ti.	1069
5	(starlix or novonorm or novo norm or prandin).ab,ti.	32
6	(105816-04-4 or 135062-02-1).rn.	2854
7	or/1-6	3467
8	Diabetes mellitus/	224164
9	Non Insulin dependent Diabetes mellitus/	91081
10	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	379777
11	or/8-10	454517
12	(random* or double-blind*).tw.	650136
13	placebo*.mp.	243550
14	or/12-13	773621
15	and/7,11,14	719

¹⁷ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(emicizumab)	65
S2	all(RO5534262 or RO p/0 5534262)	0
S3	all(CH5534262 or CH p/0 5534262)	0
S4	all(hBS910 or hBS p/0 910)	1
S5	all(ACE910 or ACE p/0 910)	28
S6	all(hemlibra*)	3
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	0
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	20
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	78
S10	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	476031
S11	ti,ab,su(randomized)	613368
S12	ti,ab,su(placebo)	215504
S13	(s10 or s11 or s12)	871038
S14	(s9 and s13)	7

Datenbankname		EMBASE®
Suchoberfläche		ProQuest® Dialog®
Datum der Suche		11.02.2019
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(emicizumab)	206
S2	all(RO5534262 or RO p/0 5534262)	0
S3	all(CH5534262 or CH p/0 5534262)	0
S4	all(hBS910 or hBS p/0 910)	1
S5	all(ACE910 or ACE p/0 910)	102
S6	all(hemlibra*)	23
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	2
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	194
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	254
S10	ti,ab(random*)	1386786
S11	ti,ab,su(placebo*)	437123
S12	ti,ab(double p/0 blind*)	200000
S13	(s10 or s11 or s12)	1644812
S14	(s9 and s13)	18

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	emicizumab (Word variations have been searched)	29
2	RO5534262 (Word variations have been searched)	0
3	RO-5534262 (Word variations have been searched)	0
4	"RO 5534262":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	CH5534262 (Word variations have been searched)	0
6	CH-5534262 (Word variations have been searched)	0
7	"CH 5534262" (Word variations have been searched)	0
8	hBS910 (Word variations have been searched)	0
9	hBS-910 (Word variations have been searched)	0
10	"hBS 910" (Word variations have been searched)	0
11	ACE910 (Word variations have been searched)	9
12	ACE-910 (Word variations have been searched)	2
13	"ACE 910" (Word variations have been searched)	2
14	hemlibra (Word variations have been searched)	0
15	1610943-06-0 (Word variations have been searched)	0
16	"RG 6013" (Word variations have been searched)	0
17	RG-6013 (Word variations have been searched)	0
18	RG6013 (Word variations have been searched)	0
19	7NL2E3F6K3 (Word variations have been searched)	0
20	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	30
21	#20 in Trials	30

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Datenbankname		MEDLINE®
Suchoberfläche		ProQuest® Dialog®
Datum der Suche		11.02.2019
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Hemophilia A")	19815
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	7733
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	1000
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	216
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	12627
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	4276
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	23952
S8	MESH.EXACT("Factor VIII")	15795
S9	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	26684
S10	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	606
S11	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	368
S12	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	45
S13	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombine or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	272
S14	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	17
S15	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihumia) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	17
S16	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or “AF-CC” or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	412
S17	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	11

S18	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	19
S19	all(damoctocog p/0 alfa p/0 pegol or BAY p/0 94 p/0 9027 or BAY94 p/0 9027 or BAY949027 or Jivi) or RN(BY4TSK952Y) or RN(1363853-26-2)	9
S20	(s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19)	26966
S21	rtype.exact("Randomized Controlled Trial")	476031
S22	ti,ab,su(randomized)	613368
S23	ti,ab,su(placebo)	215504
S24	(s21 or s22 or s23)	871038
S25	(s7 and s20 and s24)	292

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT("hemophilia A")	21779
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	14831
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	1425
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	370
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	19702
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	5826
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	32972
S8	EMB.EXACT("blood clotting factor 8") OR EMB.EXACT("blood clotting factor 8 concentrate") OR EMB.EXACT("recombinant blood clotting factor 8")	30979
S9	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	43843
S10	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	1033
S11	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclote or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	1411
S12	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 "0129-0000-1003" or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	1999
S13	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclote or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	1558
S14	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	1157
S15	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihumia) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	1912
S16	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	552
S17	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	1158
S18	all((ruriococog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or	1225

	rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	
S19	all(damoctocog p/0 alfa p/0 pegol or BAY p/0 94 p/0 9027 or BAY94 p/0 9027 or BAY949027 or Jivi) or RN(BY4TSK952Y) or RN(1363853-26-2)	86
S20	(s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19)	44242
S21	ti,ab(random*)	1386786
S22	ti,ab,su(placebo*)	437123
S23	ti,ab(double p/0 blind*)	200000
S24	(s21 or s22 or s23)	1644812
S25	(s7 and s20 and s24)	678

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	349
2	"hemophilia a " or "haemophilia a":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	758
3	"hemophilia type a " or "haemophilia type a":ti,ab, (Word variations have been searched)	2
4	"type a hemophilia" or "type a haemophilia":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	("factor VIII" or "factor 8" or "factor eight") and deficienc*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
6	(hemophilia or haemophilia) and classic*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
7	hemophilia or haemophilia:ti (Word variations have been searched)	700
8	hemophiliac* or haemophiliac*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)	118
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1017
10	MeSH descriptor: [Factor VIII] this term only	335
11	(factor next (VIII or 8 or eight) or FVIII or rFVIII or (r next FVIII) or rhFVIII or pdFVIII or rAHF or BDDrFVIII) (Word variations have been searched)	1036
12	(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate next p or haemate next p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or koate) (Word variations have been searched)	30569
13	(turoctocog next alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN next 7008 or N8 next gp or N8 next rFVIII or NNC next "0129-0000-1003") (Word variations have been searched)	18
14	((octocog next alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or recombinate or bioclate or (BAY next W next 6240) or (BAY next 818973) or (BAY next 81 next 8973) or (BAY next 142222) or (BAY next 14 next 2222) or (BAY14 next 2222) or (BAY next 794980) or (BAY next 79 next 4980) or (BAY79 next 4980)) (Word variations have been searched)	17005
15	((efmoroctocog next alfa) or (efraloctocog next alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB next 031)) (Word variations have been searched)	4
16	((simoctocog next alfa) or nuwiq or vihumia) (Word variations have been searched)	8
17	((moroctocog next alfa) or (r next VIII next SQ) or (Recombinant next factor next VIII next SQ) or refacto or xyntha or (PF next 05208756) or (pf next 5208756) or "AF-CC") (Word variations have been searched)	24
18	((Lonoctocog next alfa) or afstylia or CSL627 or (CSL next 627) or NBP601 or (NBP next 601)) (Word variations have been searched)	3
19	((ruriococog next alfa) or adynovate or (BAX next 855) or BAX855 or adynovi) (Word variations have been searched)	17

20	((damoctocog next alfa next pegol) or (BAY next 94 next 9027) or (BAY94 next 9027) or BAY949027 or Jivi) (Word variations have been searched)	19
21	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1037
22	#9 and #21	504
23	#22 in Trials	487

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Datenbankname		MEDLINE®
Suchoberfläche		ProQuest® Dialog®
Datum der Suche		11.02.2019
Zeitsegment		Keine Einschränkung
Suchfilter		Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	MESH.EXACT("Hemophilia A")	19815
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	7733
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	1000
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	216
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	12627
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	4276
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	23952
S8	MESH.EXACT("Factor VIII")	15795
S9	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	26684
S10	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	606
S11	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	368
S12	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 “0129-0000-1003” or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	45
S13	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombine or bioclate or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	272
S14	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	17
S15	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihumia) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	17
S16	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or “AF-CC” or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	412
S17	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	11

S18	all((rurioctocog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	19
S19		9
S20	(s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19)	26966
S21	all(emicizumab or RO5534262 or RO p/0 5534262 or CH5534262 or CH p/0 5534262 or hBS910 or hBS p/0 910 or ACE910 or ACE p/0 910 or hemlibra or RG6013 or RG p/0 6013 or 7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	78
S22	(s7 and s20 and s21)	54

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	EMB.EXACT("hemophilia A")	21779
S2	ti,ab,if(hemophilia p/0 a or haemophilia p/0 a or hemophilia n/2 (type p/0 a) or haemophilia n/2 (type p/0 a))	14831
S3	ti,ab,if(Factor p/0 (8 or VIII or eight) N/3 deficienc*)	1425
S4	ti,ab,if(classic* p/0 (hemophilia or haemophilia))	370
S5	ti(hemophilia) or ti(haemophilia)	19702
S6	ti,ab,if(hemophiliacs OR haemophiliacs OR hemophiliac p/0 patient OR haemophiliac p/0 patient)	5826
S7	s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6	32972
S8	EMB.EXACT("blood clotting factor 8") OR EMB.EXACT("blood clotting factor 8 concentrate") OR EMB.EXACT("recombinant blood clotting factor 8")	30979
S9	all(factor p/0 VIII or factor p/0 8 or factor p/0 eight or FVIII or rFVIII or r p/0 FVIII or rhFVIII or rAHF or BDDrFVIII or pdFVIII)	43843
S10	all((antihemophilic or antihaemophilic or anti p/0 hemophilic or anti p/0 haemophilic) p/1 factor)	1033
S11	all(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate p/0 p or haemate p/0 p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humaclot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclote or biostate or wilate or voncento or hemofil or Koate)	1411
S12	all(turoctocog p/0 alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN p/0 7008 or N8 p/0 gp or N8 p/0 rFVIII) or NNC p/0 "0129-0000-1003" or rn(969NZA3X9T) or rn(1192451-26-5)	1999
S13	all((octocog p/0 alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or advate or recombinate or bioclote or (BAY p/0 W p/0 6240) or (BAY p/0 818973) or (BAY p/0 81 p/0 8973) or (BAY81 p/0 8973) or (BAY p/0 142222) or (BAY p/0 14 p/0 2222) or (BAY14 p/0 2222) or (BAY p/0 794980) or (BAY p/0 79 p/0 4980) or (BAY79 p/0 4980)) or rn(P89DR4NY54) or rn(139076-62-3)	1558
S14	all((efmoroctocog p/0 alfa) or (efraloctocog p/0 alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB p/0 031)) or rn(7PCM518YLR) or rn(1270012-79-7)	1157
S15	all((simoctocog p/0 alfa) or nuwiq or vihumia) or rn(U50VWW6XH6) or rn(1219013-68-9)	1912
S16	all((moroctocog p/0 alfa) or (r p/0 VIII p/0 SQ) or (Recombinant p/0 factor p/0 VIII p/0 SQ) or refacto or xyntha or "AF-CC" or (PF p/0 05208756) or (pf p/0 5208756)) or rn(113E3Z3CJJ) or rn(284036-24-4)	552
S17	all((Lonoctocog p/0 alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL p/0 627) or NBP601 or (NBP p/0 601)) or rn(1388129-63-2) or rn(VQ723R7O8R)	1158
S18	all((ruriococog p/0 alfa) or adynovate or adynovi or (BAX p/0 855) or BAX855) or	1225

	rn(5X3GF74R79) or rn(1417412-83-9)	
S19		86
S20	(s8 or s9 or s10 or s11 or s12 or s13 or s14 or s15 or s16 or s17 or s18 or s19)	44242
S21	all(emicizumab or RO5534262 or RO p/0 5534262 or CH5534262 or CH p/0 5534262 or hBS910 or hBS p/0 910 or ACE910 or ACE p/0 910 or hemlibra or RG6013 or RG p/0 6013 or 7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	254
S22	(s7 and s20 and s21)	174

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only	349
2	("hemophilia a " or "haemophilia a"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	758
3	("hemophilia type a" or "haemophilia type a"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
4	("type a hemophilia" or "type a haemophilia"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	((("factor VIII" or "factor 8" or "factor eight") and deficienc*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	45
6	((hemophilia or haemophilia) and classic*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	2
7	(hemophilia or haemophilia):ti (Word variations have been searched)	700
8	(hemophiliac* or haemophiliac*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	118
9	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8	1017
10	MeSH descriptor: [Factor VIII] this term only	335
11	(factor next (VIII or 8 or eight) or FVIII or rFVIII or (r next FVIII) or rhFVIII or pdFVIII or rAHF or BDDrFVIII) (Word variations have been searched)	1036
12	(immunate or optivate or haemoctin or beriate or humate next p or haemate next p or octanate or wilate or factane or emoclot or fanhdi or wilnativ or octafil or amofil or humacot or talate or alphanate or emowil or klott or aafact or bioclate or biostate or wilate or voncento or hemofil or koate) (Word variations have been searched)	30569
13	(turoctocog next alfa or novoeight or zonovate or NN7008 or NN next 7008 or N8 next gp or N8 next rFVIII or NNC next "0129-0000-1003") (Word variations have been searched)	18
14	((octocog next alfa) or helixate or iblias or kogenate or kovaltry or recombinate or bioclate or (BAY next W next 6240) or (BAY next 818973) or (BAY next 81 next 8973) or (BAY next 142222) or (BAY next 14 next 2222) or (BAY14 next 2222) or (BAY next 794980) or (BAY next 79 next 4980) or (BAY79 next 4980)) (Word variations have been searched) (Word variations have been searched)	17005
15	((efmorotocog next alfa) or (efralotocog next alfa) or elocta or eloctate or BIIB031 or (BIIB next 031)) (Word variations have been searched)	4
16	((simotocog next alfa) or nuwiq or vihumia) (Word variations have been searched)	8
17	((morotocog next alfa) or (r next VIII next SQ) or (Recombinant next factor next VIII next SQ) or refacto or xyntha or (PF next 05208756) or (pf next 5208756) or "AF-CC") (Word variations have been searched)	24
18	((Lonotocog next alfa) or afstyla or CSL627 or (CSL next 627) or NBP601 or (NBP next 601)) (Word variations have been searched)	3

19	((rurioctocog next alfa) or adynovate or (BAX next 855) or BAX855 or adynovi) (Word variations have been searched)	17
20	((damoctocog next alfa next pegol) or (BAY next 94 next 9027) or (BAY94 next 9027) or BAY949027 or Jivi) (Word variations have been searched)	19
21	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19 or #20	1037
22	(emicizumab or RO5534262 or "RO 5534262" or CH5534262 or "CH 5534262" or hBS910 or "hBS 910" or ACE910 or "ACE 910" or hemlibra or RG6013 or "RG 6013" or 7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0") (Word variations have been searched)	30
23	#9 and #21 and #22	19
24	#22 (in Trials)	19

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Datenbankname	MEDLINE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(emicizumab)	65
S2	all(RO5534262 or RO p/0 5534262)	0
S3	all(CH5534262 or CH p/0 5534262)	0
S4	all(hBS910 or hBS p/0 910)	1
S5	all(ACE910 or ACE p/0 910)	28
S6	all(hemlibra*)	3
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	0
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	20
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	78

Datenbankname	EMBASE®	
Suchoberfläche	ProQuest® Dialog®	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (6) – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity – adaptiert für ProQuest®	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
S1	all(emicizumab)	206
S2	all(RO5534262 or RO p/0 5534262)	0
S3	all(CH5534262 or CH p/0 5534262)	0
S4	all(hBS910 or hBS p/0 910)	1
S5	all(ACE910 or ACE p/0 910)	102
S6	all(hemlibra*)	23
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	2
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	194
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	254

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
Suchoberfläche	The Cochrane Library: http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced	
Datum der Suche	11.02.2019	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Suchfilter verwendet	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	emicizumab (Word variations have been searched)	29
2	RO5534262 (Word variations have been searched)	0
3	RO-5534262 (Word variations have been searched)	0
4	"RO 5534262":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	0
5	CH5534262 (Word variations have been searched)	0
6	CH-5534262 (Word variations have been searched)	0
7	"CH 5534262" (Word variations have been searched)	0
8	hBS910 (Word variations have been searched)	0
9	hBS-910 (Word variations have been searched)	0
10	"hBS 910" (Word variations have been searched)	0
11	ACE910 (Word variations have been searched)	9
12	ACE-910 (Word variations have been searched)	2
13	"ACE 910" (Word variations have been searched)	2
14	hemlibra (Word variations have been searched)	0
15	1610943-06-0 (Word variations have been searched)	0
16	"RG 6013" (Word variations have been searched)	0
17	RG-6013 (Word variations have been searched)	0
18	RG6013 (Word variations have been searched)	0
19	7NL2E3F6K3 (Word variations have been searched)	0
20	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 or #17 or #18 or #19	30
21	#20 in Trials	30

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern

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

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

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

Tabelle 4-146: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search (Feld: Basic Search, in „other terms“)	
Datum der Suche	13.02.2019	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	emicizumab	9
2	RO5534262	7
3	RO-5534262	7
4	CH5534262	1
5	CH-5534262	1
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	9
9	ACE-910	9
10	hemlibra	3
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13°	emicizumab OR RO5534262 OR RO-5534262 OR CH5534262 OR CH-5534262 OR ACE910 OR ACE-910 OR hemlibra	9
°Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-147: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/ (Feld: Basic Search)	
Datum der Suche	13.02.2019	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	emicizumab	19
2	RO5534262	10
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0

8	ACE910	13
9	ACE-910	0
10	hemlibra	1
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13°	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910 OR hemlibra	20
°Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-148: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search (Feld: ALL)	
Datum der Suche	13.02.2019	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	emicizumab	5
2	RO5534262	5
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	5
9	ACE-910	0
10	hemlibra	0
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13°	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910	5
°Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-149: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT

Studienregister	PharmNet.Bund
Internetadresse	http://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/index.html Felder: Textfelder / Product name/code / active substance
Datum der Suche	13.02.2019
Suchstrategie (Basic Search)	

#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	(FT=emicizumab? OR (MEDPROD:MPCODE="emicizumab"? OR MEDPROD:MPNAME="emicizumab"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="emicizumab"?)) OR (ASUINN="emicizumab"? OR ASUSUPPCODE="emicizumab"? OR ASUODESCNAME="emicizumab"?)	4
2	(FT=RO5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="RO5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="RO5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RO5534262"?)) OR (ASUINN="RO5534262"? OR ASUSUPPCODE="RO5534262"? OR ASUODESCNAME="RO5534262"?)	4
3	(FT=RO-5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="RO-5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="RO-5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RO-5534262"?)) OR (ASUINN="RO-5534262"? OR ASUSUPPCODE="RO-5534262"? OR ASUODESCNAME="RO-5534262"?)	0
4	(FT=CH5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="CH5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="CH5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="CH5534262"?)) OR (ASUINN="CH5534262"? OR ASUSUPPCODE="CH5534262"? OR ASUODESCNAME="CH5534262"?)	0
5	(FT=CH-5534262? OR (MEDPROD:MPCODE="CH-5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="CH-5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="CH-5534262"?)) OR (ASUINN="CH-5534262"? OR ASUSUPPCODE="CH-5534262"? OR ASUODESCNAME="CH-5534262"?)	0
6	(FT=hBS910? OR (MEDPROD:MPCODE="hBS910"? OR MEDPROD:MPNAME="hBS910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="hBS910"?)) OR (ASUINN="hBS910"? OR ASUSUPPCODE="hBS910"? OR ASUODESCNAME="hBS910"?)	0
7	(FT=hBS-910? OR (MEDPROD:MPCODE="hBS-910"? OR MEDPROD:MPNAME="hBS-910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="hBS-910"?)) OR (ASUINN="hBS-910"? OR ASUSUPPCODE="hBS-910"? OR ASUODESCNAME="hBS-910"?)	0
8	(FT=ACE910? OR (MEDPROD:MPCODE="ACE910"? OR MEDPROD:MPNAME="ACE910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ACE910"?)) OR (ASUINN="ACE910"? OR ASUSUPPCODE="ACE910"? OR ASUODESCNAME="ACE910"?)	4
9	(FT=ACE-910? OR (MEDPROD:MPCODE="ACE-910"? OR MEDPROD:MPNAME="ACE-910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ACE-910"?)) OR (ASUINN="ACE-910"? OR ASUSUPPCODE="ACE-910"? OR ASUODESCNAME="ACE-910"?)	0
10	(FT=hemlibra? OR (MEDPROD:MPCODE="hemlibra"? OR MEDPROD:MPNAME="hemlibra"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="hemlibra"?)) OR (ASUINN="hemlibra"? OR ASUSUPPCODE="hemlibra"? OR ASUODESCNAME="hemlibra"?)	0
11	(FT=RG-6013? OR (MEDPROD:MPCODE="RG-6013"? OR MEDPROD:MPNAME="RG-6013"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RG-6013"?)) OR (ASUINN="RG-6013"? OR ASUSUPPCODE="RG-6013"? OR ASUODESCNAME="RG-6013"?)	0
12	(FT=RG6013? OR (MEDPROD:MPCODE="RG6013"? OR MEDPROD:MPNAME="RG6013"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RG6013"?)) OR (ASUINN="RG6013"? OR ASUSUPPCODE="RG6013"? OR ASUODESCNAME="RG6013"?)	0

13	ASUCASNR="1610943-06-0"?	0
14°	(((((((FT=emicizumab? ? OR (ASUINN="emicizumab"? " " OR ASUSUPPCODE="emicizumab"? " " OR ASUODESCNAME="emicizumab"? " "))) OR (MEDPROD:MPCODE="emicizumab"? " " OR MEDPROD:MPNAME="emicizumab"? " " OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="emicizumab"? " "))) OR FT=RO-5534262?) OR (ASUINN="RO-5534262"? OR ASUSUPPCODE="RO-5534262"? OR ASUODESCNAME="RO-5534262"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="RO-5534262"? OR MEDPROD:MPNAME="RO-5534262"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="RO-5534262"?)) OR FT=ACE910?) OR (ASUINN="ACE910"? OR ASUSUPPCODE="ACE910"? OR ASUODESCNAME="ACE910"?)) OR (MEDPROD:MPCODE="ACE910"? OR MEDPROD:MPNAME="ACE910"? OR MEDPROD:MPMEMSTATETRNAM="ACE910"?))	4
°Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Tabelle 4-150: Suche im Studienregister Clinicaltrials.gov nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	clinicaltrials.gov	
Internetadresse	http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search (Feld: Condition or disease)	
Datum der Suche	13.02.2019	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	"hemophilia A"	539
2	"haemophilia A"	539
3	"hemophilia type A"	2
4	"haemophilia type A"	2
5	"factor VIII deficiency"	527
6	"factor eight deficiency"	527
7	"factor 8 deficiency"	527
8	"classic hemophilia"	527
9	"classic haemophilia"	527
10	"classical hemophilia"	527
11	"classical haemophilia"	527
12	hemophiliac	12
13	haemophiliac	12
14°	"hemophilia A" OR "haemophilia A" OR "hemophilia type A" OR "haemophilia type A" OR "factor VIII deficiency" OR "factor 8 deficiency" OR "factor eight deficiency" OR "classic hemophilia" OR "classic haemophilia" OR "classical hemophilia" OR "classical haemophilia" OR hemophiliac OR haemophiliac	540

°Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 14 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.

Tabelle 4-151: Suche im Studienregister WHO ICTRP nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/ (Feld: Basic Search)	
Datum der Suche	13.02.2019	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	"hemophilia A"	558
2	"haemophilia A"	767
3	"hemophilia type A"	0
4	"haemophilia type A"	0
5	"factor VIII deficiency"	767

6	"factor eight deficiency"	0
7	"factor 8 deficiency"	54
8	"classic hemophilia"	767
9	"classic haemophilia"	0
10	"classical hemophilia"	767
11	"classical haemophilia"	767
12	hemophiliac*	13
13	haemophiliac*	3
14°	"hemophilia A" OR "haemophilia A" OR "factor VIII deficiency" OR "factor 8 deficiency" or "classic hemophilia" OR "classical hemophilia" OR "classical haemophilia" OR hemophiliac* OR haemophiliac*	800
Einzelsuchen mit 0 Treffern wurden nicht mitgesucht °Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 14 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

Tabelle 4-152: Suche im Studienregister EU-CTR nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
Internetadresse	http://www.clinicaltrialsregister.eu/ (Feld: Basic Search)	
Datum der Suche	13.02.2019	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	"hemophilia A"	206
2	"haemophilia A"	193
3	"hemophilia type A"	0
4	"haemophilia type A"	1
5	"factor VIII deficiency"	126
6	"factor eight deficiency"	0
7	"factor 8 deficiency"	104
8	"classic hemophilia"	104
9	"classic haemophilia"	0
10	"classical hemophilia"	104
11	"classical haemophilia"	104
12	hemophiliac*	1
13	haemophiliac*	0
14°	"hemophilia A" OR "haemophilia A" OR "haemophilia type A" OR "factor VIII deficiency" OR "factor 8 deficiency" or "classic hemophilia" OR "classical hemophilia" OR "classical haemophilia" OR hemophiliac*	213

Einzelsuchen mit 0 Treffern wurden nicht mitgesucht
°Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 14 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.

Tabelle 4-153: Suche im Studienregister PharmNet.Bund nach RCT für indirekte Vergleiche

Studienregister	PharmNet.Bund	
Internetadresse	https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/klinische-pruefungen/index.html (Feld: Textfelder)	
Datum der Suche	13.02.2019	
Suchstrategie (Basic Search)		
#	Suchbegriff(e)	Treffer
1	"hemophilia A"	38
2	"haemophilia A"	34
3	"hemophilia type A"	0
4	"haemophilia type A"	0
5	"factor VIII deficiency"	2
6	"factor eight deficiency"	0
7	"factor 8 deficiency"	0
8	"classic hemophilia"	0
9	"classic haemophilia"	0
10	"classical hemophilia"	0
11	"classical haemophilia"	0
12	?hemophiliac?	0
13	?haemophiliac?	0
14°	(FT="hemophilia A"? OR FT="haemophilia A"?) OR FT="factor VIII deficiency"?	60

*Einzelsuchen mit 0 Treffern wurden nicht mitgesucht
°Es wurden nur die Ergebnisse für Strategie 14 exportiert. Die anderen Suchschritte dienten nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Da die Suchstrategien für die Suche nach RCT für indirekte Vergleiche und nach nicht randomisierten vergleichenden Studien identisch sind, werden sie nur einmal dargestellt (siehe Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche). Die Auswertung erfolgte jedoch getrennt und nach separaten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Da die Suchstrategien für die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel und nach weiteren Untersuchungen identisch sind, werden sie nur einmal dargestellt (siehe Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel). Die Auswertung erfolgte jedoch getrennt und nach separaten Ein- und Ausschlusskriterien.

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

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

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

Es wurden keine Dokumente im Volltext gesichtet und ausgeschlossen.

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

#	Zitat	Ausschlussgrund
1	Lundin B, Hong W, Raunig D, Engelen S, Peterfy C, Werk M et al. 3-year analyses from spinart: Patient-and joint-level changes in magnetic resonance imaging scores with bayer's sucrose-formulated recombinant factor VIII (RFVIII FS) in adolescents and adults previously treated on demand. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2015; 21:40–1.	A7 - Publikationstyp
2	Hong W, Raunig D, Funk S. 3-year joint outcomes in the SPINART trial: Results using the Colorado adult joint assessment scale. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2014; 20:63–4.	A7 - Publikationstyp
3	Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Goranov S, Gercheva L, Rusen L et al. 3-year results from SPINART: Prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2014; 20:96.	A7 - Publikationstyp
4	Pompa MT, Iosava G, Khayat C, Romashevskaya I, Aleinikova O, Stasyshyn O. A phase III, open-label, multicentre study to evaluate efficacy and safety of a plasma-derived von Willebrand factor/ factor VIII concentrate in pediatric subjects with hemophilia A (Swiftly-HA study). Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2015; 13 Suppl 2:841, Abstract no: PO249-WED.	A7 - Publikationstyp
5	Gringeri A, Lundin B, Mackensen S von, Mantovani L, Mannucci P. A randomized clinical trial on prophylaxis vs. episodic treatment in children with haemophilia A: The ESPRIT study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2010; 16:29–30.	A7 - Publikationstyp
6	Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2012; 10(3):359–67.	A3 - Brückenkomparator
7	Jacobsen L, Clausen C, Jans H, Gormsen J. A randomized in vivo trial of 3 factor VIII preparations. Ugeskrift for laeger 1983; 145(10):739–42.	A2 - Intervention
8	Verma SP, Dutta TK, Mahadevan S, Nalini P, Basu D, Biswal N et al. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2016; 22(3):342–8.	A2 - Intervention
9	ClinicalTrials.gov. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A: NCT01580293. https://clinicaltrials.gov/show/nct01580293 2012.	A7 - Publikationstyp
10	Fogarty P, Powell J, Kruse-Jarres R, Lin J, Mahlangu J, Perry D et al. Analysis of baseline characteristics and 5-day dosing interval with rFVIII Fc in the phase 3 a-long study. American journal of hematology 2014; 89(6):E35-E36.	A7 - Publikationstyp
11	Kulkarni R, Ragni MV, Baker RI, Pasi J, Manco-Johnson MJ, Potts J. Analysis of clinical target joint bleeding on prophylactic regimens with recombinant Factor VIII Fc fusion protein in patients with severe hemophilia A. Haemophilia 2014; 20 Suppl 3:94.	A7 - Publikationstyp
12	Fujii T, Hanabusa H, Shima M, Morinaga T, Fukutake K. Analysis of the	A5 - Studientyp

	Japanese subgroup in LEOPOLD II: A phase 2/3 study of BAY 81-8973, a new recombinant factor VIII product. Int J Hematol 2017; 105(3):280–6.	
13	Kerlin B, Kenet G, Saxena K, Caicedo J, Wang M, Afonja O. Baseline characteristics and bleeding outcomes in patients with severe hemophilia A administered bay 94-9027 prophylaxis every 5 or every 7 days. Pediatric Blood and Cancer 2017; 64:S17.	A7 - Publikationstyp
14	Simpson ML, Lalezari S, Chalasani P, Tseneklidou-Stoeter D, Afonja O, Enriquez MM. Bay 94-9027 prophylaxis improves activity and work productivity: Data from the protect VIII study. American journal of hematology 2018; 93(9):E60.	A5 - Studientyp
15	Tagliaferri A, Rivolta GF, Di Perna C, Feola G, Molinari AC, Banov L et al. Benefits of prophylaxis versus on-demand treatment in adolescents and adults with severe haemophilia A: The POTTER study. Thrombosis and haemostasis 2015; 114(1):35–45.	A5 - Studientyp
16	Gringeri A. Beriate-P study. Annals of hematology 1994; 68 Suppl 3:S53-4.	A2 - Intervention
17	Zarkova AG, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Bleeding frequency subanalyses in a randomized controlled trial of prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2013; 19:28–9.	A7 - Publikationstyp
18	Elalfy M, Elbarbary N. Bleeding patterns in severe hemophilia A infants and toddlers on prophylaxis vs. on-demand therapy: A prospective randomized observational study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2012; 18:162.	A7 - Publikationstyp
19	Ma AD, Klamroth R, Manco-Johnson MJ, Engl W, Dyck-Jones JA, Abbuehl BE. 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; 126(23):1105.	A7 - Publikationstyp
20	Ledger K, Bensen-Kennedy D, Backman N, Veldman A. Clinical decision making is effective in reducing bleeding rates without the need to monitor FVIII trough levels in patients with severe hemophilia A receiving prophylaxis with rFVIII-SingleChain. Journal of thrombosis and haemostasis. Conference: 62nd annual meeting of the scientific and standardization committee of the international society on thrombosis and haemostasis. Montpellier france. Conference start: 20160525. Conference end: 20160528. Conference publication: (var.pagings) 2016; 14:49.	A7 - Publikationstyp
21	Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A: Pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2004; 10(5):428–37.	A3 - Brückenkomparator
22	Giangrande P, Chowdary P, Enhrenforth S, Hanabusa H, Leebeek FW, Lentz SR et al. Clinical evaluation of novel recombinant glycopegylated FVIII (turoctocog alfa pegol, N8-GP): Efficacy and safety in previously treated patients with severe hemophilia A-results of pathfinderTM2 international trial. Journal of thrombosis and haemostasis 2015; 13:176.	A7 - Publikationstyp
23	ClinicalTrials.gov. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00989196.	A2 - Intervention

	https://clinicaltrials.gov/show/nct00989196 2009.	
24	Manco-Johnson M. Comparing prophylaxis with episodic treatment in haemophilia A: Implications for clinical practice. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2007; 13 Suppl 2:4–9.	A7 - Publikationstyp
25	Pollmann W, Huppertz-Helmhold S. Comparison of prophylaxis and on-demand treatment of hemophilia A patients treated with refacto. Annals of hematology 2001; 80 Suppl 1:A54, Abstract no: 201.	A7 - Publikationstyp
26	Oldenburg J, Shapiro A, Ragni MV, Kulkarni R, Kulke S, Potts J et al. Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor VIII Fc fusion protein in patients with severe haemophilia A: Experience from the A-LONG clinical study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2014; 20:60–1.	A7 - Publikationstyp
27	Lundin B, Hong W, Raunig D, Engelen S, Peterfy C, Werk M et al. Effect on joint health of routine prophylaxis with bayer's sucrose-formulated recombinant factor viii (RFVIII-FS) in adolescents and adults previously treated on demand: MRI analyses from the 3-year spinart study. Blood 2014; 124(21).	A7 - Publikationstyp
28	Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T 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. International journal of hematology 2017;1–7.	A5 - Studientyp
29	Anonym. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. Blood. 128 (5) (pp 630-637), 2016. Date of publication: 04 aug 2016. 2016.	A5 - Studientyp
30	Skotnicki A, Lissitchkov TJ, Mamonov V, Buevich E, Kuliczowski K, Goranov S et al. Efficacy, safety and pharmacokinetic profiles of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate (VONCENTO®) in subjects with haemophilia A (SWIFT-HA study). Thrombosis research 2016; 137:119–25.	A5 - Studientyp
31	Rocino A, Biasi R de. Hemofil-M study. Annals of hematology 1994; 68 Suppl 3:S55-7.	A2 - Intervention
32	Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: A controlled study. Scandinavian journal of haematology. Supplementum 1977; 30:79–80.	A2 - Intervention
33	Lentz, SR, Cerqueira M, Janic D, Kempton C, Matysina I, Misgav M et al. Interim results from a large multinational extension trial (guardian 2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. Haemophilia 2016; 22(5):e445-9.	A5 - Studientyp
34	Abbuehl B, Lissitchkov T, Dobaczewski G, Nemes L, Klukowska A, Komrska V et al. Interim analysis of a phase 3, prospective, multicenter study to evaluate the pharmacokinetics, immunogenicity, safety, and efficacy of Immunate solvent detergent (Immunate S/D) in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia A. Haemophilia 2004; 10 Suppl 3:02 PO 07.	A7 - Publikationstyp
35	Windyga J. Is Continuous Low-Dose Prophylaxis Superior to On-Demand Treatment for Patients with Hemophilia? Seminars in thrombosis and hemostasis 2016; 42(5):533–40.	A7 - Publikationstyp
36	Hong W, Raunig D, Lundin B. Joint outcome evaluation by magnetic resonance imaging: Results at the 3-year evaluation in the SPINART study. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia	A7 - Publikationstyp

	2014; 20:63.	
37	ClinicalTrials.gov. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency: NCT01000844. https://clinicaltrials.gov/show/nct01000844 2009.	A7 - Publikationstyp
38	Lalezari S, Tii F, Kwong YL, Delesen H, Shah A, Tückmantel C et al. Leopold trial results: Correlation of von willebrand factor antigen level with bay 81-8973 pharmacokinetic parameters of patients with severe hemophilia A. Journal of thrombosis and haemostasis 2015; 13:96–7.	A7 - Publikationstyp
39	Konkle B, Pasi K, Young G, Recht M, Quon D, Tsao E et al. Long-term Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) Prophylaxis in Adults, Adolescents, and Children with Severe Hemophilia A: Longitudinal Analysis of A-LONG and ASPIRE Studies. Haemophilia 2017; 23(S3).	A7 - Publikationstyp
40	Kerlin BA, Kulkarni R, Nolan B, Wang M, John Pasi K, Liesner R et al. Long-term efficacy of rFVIII-Fc prophylaxis in pediatric, adolescent, and adult subjects with target joints and severe hemophilia A. Blood. 2015; 126(23):3520.	A7 - Publikationstyp
41	Manco-Johnson MJ, Manco-Johnson ML, Blades TA, Funk S, Lane H, McRedmond K et al. Long-term orthopedic effects of delaying prophylaxis in severe hemophilia a until age 6 years: Results of the Joint Outcome Study Continuation (JOsc). Blood 2013; 122(21).	A7 - Publikationstyp
42	Ozelo M, Misgav M, Abdul Karim F, Lentz, SR, Martin-Salces M, Matysina I et al. Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight) in previously treated patients with severe haemophilia A: Interim results of the guardianTM2 extension trial. Haemophilia 2015; 21(5):e436-e439.	A5 - Studientyp
43	Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B et al. Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. Haemophilia 2016; 22(1):72–80.	A5 - Studientyp
44	Seremetis S. Monoclate-P--hemofil-M study. Annals of hematology 1994; 68 Suppl 3:S45-7.	A2 - Intervention
45	Zorenko V, Mishin G, Severova T, Kudlay D, Borozinets A. Pharmacokinetic properties, safety and tolerability of new b-domain deleted recombinant Factor VIII (octofactor®) in patients with severe and moderately severe hemophilia A. Haemophilia 2014; 20 Suppl 3:24.	A4 - Endpunkte
46	Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, Klukowska A, Komrska V, Zimmermann R et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: Results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. Acta haematologica 2008; 119(2):89–97.	A5 - Studientyp
47	Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A; [A-LONG]. Blood 2014; 123(3):317–25.	A2 - Intervention
48	Nowak-Göttl U, Krümpel A, Halimeh S, Kurnik K. Potential role of prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia A. Pediatric Health 2008; 2(1):17–9.	A7 - Publikationstyp
49	Gringeri A, Lundin B, Mackensen S von, Mantovani LG, Mannucci PM. Primary and secondary prophylaxis in children with haemophilia A reduces bleeding frequency and arthropathy development compared to on-demand treatment: A 10-year, randomized, clinical trial. Journal of thrombosis and	A7 - Publikationstyp

	haemostasis 2009; 7(S2):114–5.	
50	Mahlangu JN, Kavakli K, Hvitfeldt Poulsen L, Tseneklidou-Stoeter D, Beckmann H, Enriquez MM et al. Prophylactic efficacy of twice-weekly vs. 3-times-weekly bay 81-8973 in severe hemophilia A: Results of the Leopold I and II clinical trials. Journal of thrombosis and haemostasis 2015; 13:858.	A4 - Endpunkte
51	Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: A double blind controlled trial. British journal of haematology 1976; 33(1):81–90.	A2 - Intervention
52	Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Maas Enriquez M. Prophylaxis vs. on-demand treatment with BAY 81-8973, a full-length plasma protein-free recombinant factor VIII product: Results from a randomized trial (LEOPOLD II). J Thromb Haemost 2015; 13(3):360–9.	A5 - Studientyp
53	Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: An Italian approach. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2003; 9 Suppl 1:38-42; discussion 43.	A7 - Publikationstyp
54	Kempton C, Valluri S, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of secondary prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2012; 18(5):830–1.	A7 - Publikationstyp
55	Recht M, Nemes L, O'Brien AC, Udata C, Roth D, Arkin S. ReFacto AF is effective and safe in previously treated patients with severe hemophilia A: Final results of a pivotal phase III study. Blood 2007; 110(ue 11):Abstract no: 1151.	A7 - Publikationstyp
56	Kempton C, Valluri S, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Regional differences in baseline patient-reported outcomes in a randomized, controlled, prospective trial of secondary prophylaxis VS on-demand treatment in patients with severe hemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2012; 18:25.	A7 - Publikationstyp
57	Pocoski J, Kim B, Humphries TJ, Hong W. Regional differences in patient-reported outcomes in a study of adult prophylaxis versus on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant factor VIII: 3-year data from spinart. Blood 2014; 124(21).	A7 - Publikationstyp
58	Konkle AB, Stasyshyn O, Wynn TT, Manco-Johnson MJ, Tran H, Komrska V 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; 21:30–1.	A7 - Publikationstyp
59	Stasyshyn O, Iosava G, Khayat CD, Ong J, Fischer K, Karim FA et al. RVIII-SingleChain, results of the pivotal efficacy data from a phase III PK, efficacy and safety clinical study in children less than 12 years of age with severe hemophilia A. Haemophilia. Conference: 32th international congress of the world federation of hemophilia, WFH 2016. United states 2016; 22:45.	A7 - Publikationstyp
60	Reding MT, Ng HJ, Poulsen LH, Eyster ME, Pabinger I, Shin H-J et al. Safety and efficacy of BAY 94-9027, a prolonged-half-life factor VIII. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2017; 15(3):411–9.	A3 - Brückenkomparator
61	Reding M, Powell J, Santagostino E, Joong H, Lederman M, Wang M et al. Safety and efficacy of prophylaxis and on-demand treatment with BAY 94-9027: Results of a phase 2/3 multicentre, partially randomized, openlabel trial. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2014; 20:20.	A7 - Publikationstyp

62	Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: Results of a multicenter clinical trial. Journal of thrombosis and haemostasis : JTH 2017; 15(4):636–44.	A5 - Studientyp
63	Funk S, Lundin B, Hong W. Spinart 3-year analyses: Patient-and joint-level changes in colorado adult joint assessment scale and magnetic resonance imaging scores with Bayer's sucrose-formulated recombinant factor VIII in adolescents and adults. Journal of thrombosis and haemostasis 2015; 13:244.	A7 - Publikationstyp
64	Pocoski J, Humphries TJ, Hong W. Spinart 3-year data: Patient-reported benefits of adult prophylaxis vs on-demand treatment with bayer's sucrose-formulated recombinant factor viii. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2015; 21:51–2.	A7 - Publikationstyp
65	Pocoski J, Silberman C, Humphries T, Walker D, Hong W. Spinart trial 3-year results: Improved quality of life in adults using prophylaxis with Bayer's sucrose-formulated recombinant factor VIII. Journal of thrombosis and haemostasis 2014; 12:20–1.	A7 - Publikationstyp
66	Reding MT, Kempton CL, Funk S, Engelen S, Walker D, Hong W. Spinart trial 3-year results with bayer's sucroseformulated recombinant factor VIII: Relationship between bleeding frequency and joint health in adults with severe hemophilia A using prophylaxis. Journal of thrombosis and haemostasis 2015; 13:132.	A7 - Publikationstyp
67	Santagostino E, Martin Salces M, Lejniece S, Janic D, Tripkovic N, Matytsina I. Spontaneous bleeding rate on turoctocog alfa prophylaxis in a large cohort of patients with haemophilia a followed for up to 5 years-trends over time and across geography. Haemophilia. Conference: 10th annual congress of the european association for haemophilia and allied disorders. France. Conference start: 20170201. Conference end: 20170203 2017; 23:56–7.	A7 - Publikationstyp
68	Kavakli K, Saxena K, Maas Enriquez M. Study design of 2 randomized, crossover, open-label trials to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of plasma protein-free recombinant factor VIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated patients with severe hemophilia A. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2012; 18:25.	A2 - Intervention
69	Kavakli K, Yang R, Rusen L, Beckmann H, Tseneklidou-Stoeter D, Enriquez MM. Superiority of prophylaxis versus on-demand therapy with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973): LEOPOLD II study results. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2014; 20:94–5.	A7 - Publikationstyp
70	Shapiro AD, Mahlangu JN, Perry D, Pasi J, Quon DV, Chowdary P et al. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. Haemophilia 2017; 23(3):392–9.	A2 - Intervention
71	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. https://clinicaltrials.gov/show/nct00623480 2008.	A7 - Publikationstyp

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

#	Zitat	Ausschlussgrund
1	ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors: NCT02847637. https://clinicaltrials.gov/show/nct02847637 2016.	A7 - Publikationstyp
2	Lillicrap D. Bispecific antibody therapy in hemophilia. The New England journal of medicine 2017; 377(9):884–5.	A7 - Publikationstyp
3	Anonym. Bittersweet progress for haemophilia A. The Lancet Haematology 2018; 5(4):e127.	A7 - Publikationstyp
4	Kruse-Jarres R, Oldenburg J, Santagostino E, Shima M, Kempton C, Kessler CM et al. Bleeding events and safety outcomes in persons with hemophilia A (PWH) without inhibitors: Non-interventional study (NIS) from a real-world setting. Haemophilia 2018; 24:116–7.	A7 - Publikationstyp
5	ClinicalTrials.gov. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455. https://clinicaltrials.gov/show/nct03315455 2017.	A2 - Intervention
6	Mahlangu J, Oldenburg J, Callaghan M, Shima M, Santagostino E, Trask P et al. Health status, health-related quality of life and work/school attendance in patients with haemophilia a with inhibitors: A prospective, multicenter, non-interventional study (NIS). Haemophilia 2017; 23:84.	A7 - Publikationstyp
7	Ragni MV. Mimicking factor VIII to manage the factor VIII-deficient state. The New England journal of medicine 2018; 379(9):880–2.	A7 - Publikationstyp

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

#	Zitat	Ausschlussgrund
1	Nogami K. A bispecific antibody mimicking factor VIII in hemophilia A therapy. [Rinsho ketsueki] The Japanese journal of clinical hematology 2016; 57(6):709–14.	A6 - Publikationstyp
2	ClinicalTrials.gov. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Efficacy of Efficacy Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors: NCT02847637. https://clinicaltrials.gov/show/nct02847637 2016.	A6 - Publikationstyp
3	Pierce GF, Pipe SW. A Cornucopia of Therapies under Study for Hemophilia. Molecular Therapy 2017; 25(11):2429–30.	A6 - Publikationstyp
4	Makris M, Hermans C. A golden age for Haemophilia treatment? Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia 2018; 24(2):175–6.	A6 - Publikationstyp
5	Anonym. A promising new treatment horizon for haemophilia A. The Lancet Haematology 2017; 4(9):e399.	A6 - Publikationstyp
6	Throm S. Activities of the Committee for Orphan Medicinal Products (COMP). Pharmazeutische Industrie 2017; 79(8):1081–3.	A6 - Publikationstyp
7	ClinicalTrials.gov. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Efficacy Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455. https://clinicaltrials.gov/show/nct03315455 2017.	A6 - Publikationstyp
8	Jimenez-Yuste V, Shima M, Fukutake K, Lehle M, Chebon S, Retout S et al. Efficacy of Efficacy subcutaneous dosing every 4 weeks for the management of haemophilia a: Preliminary data from the pharmacokinetic run-in cohort of a multicentre, open-label, phase 3 study (haven 4). British journal of haematology 2018; 181:135.	A5 - Studiendauer
9	Jimenez-Yuste V, Shima M, Fukutake K, Lehle M, Chebon S, Retout S et al. Efficacy of Efficacy Subcutaneous Dosing Every 4 Weeks for the Management of Hemophilia A: Preliminary Data from the Pharmacokinetic Run-in Cohort of a Multicenter, Open-Label, Phase 3 Study (HAVEN4). Blood 2017; 130.	A5 - Studiendauer

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

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	9	9	0
WHO ICTRP	20	20	0
EU-CTR	5	5	0
PharmNet.Bund	4	4	0
Summe	$\Sigma = 38$	$\Sigma = 38$	$\Sigma = 0$

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT02622321	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors: NCT02622321, BH29884 2015-002866-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321 .	A1 - Patientenpopulation
2	NCT02795767	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors: NCT02795767, BH29992 2016-000073-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767 .	A1 - Patientenpopulation
3	NCT02847637	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors: NCT02847637, BH30071 2016-000072-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637 .	A3 - Vergleichstherapie
4	NCT03020160	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A: NCT03020160, BO39182 2016-001094-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160 .	A5 - Studientyp
5	NCT03154437	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. An Expanded Access	A1 -

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437 .	Patientenpopulation
6	NCT03191799	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT03191799, MO39129 2016-004366-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799 .	A1 - Patientenpopulation
7	NCT03315455	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455 .	A3 - Vergleichstherapie
8	NCT03361137	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137 .	A1 - Patientenpopulation
9	NCT03380780	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780 .	A1 - Patientenpopulation
WHO ICTRP			
10	CTRI/2018/03/012421	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to study the safety and tolerability of prophylactic Emicizumab in Hemophilia A patients: CTRI/2018/03/012421, MO39129_Protocol Version 2.0 dated 02 Jun 2017; 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751	A1 - Patientenpopulation
11	EUCTR2015-002866-21-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic EMICIZUMAB versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884;NCT02622321; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21	A1 - Patientenpopulation
12	EUCTR2016-000072-17-GB	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Patients Without Inhibitors: EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071;NCT02847637; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17	A3 - Vergleichstherapie
13	EUCTR2016-000073-21-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Emicizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors: EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2016-000073-21	
14	EUCTR2016-001094-33-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Hemophilia A: EUCR2016-001094-33-ES, BO39182; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33	A5 - Studientyp
15	EUCTR2016-004366-25-PT	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: EUCR2016-004366-25-PT, MO39129; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25	A1 - Patientenpopulation
16	JPRN-JapicCTI-121934	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-121934; 2012. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934	A2 - Intervention
17	JPRN-JapicCTI-132195	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Extension study of the Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-132195; 2013. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195	A2 - Intervention
18	JPRN-JapicCTI-152888	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers: JPRN-JapicCTI-152888; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888	A1 - Patientenpopulation
19	JPRN-JapicCTI-153041	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-153041, NCT02622321; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041	A1 - Patientenpopulation
20	JPRN-JapicCTI-163298	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-163298, NCT02795767; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298	A1 - Patientenpopulation
21	JPRN-JapicCTI-163345	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors: JPRN-JapicCTI-163345, NCT02847637; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345	A3 - Vergleichstherapie
22	JPRN-JapicCTI-163391	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical study of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A: JPRN-JapicCTI-163391, NCT03020160; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391	
23	JPRN-JapicCTI-173710	WHO ICTRP, CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase III clinical trial of emicizumab given every 2 weeks and 4 weeks in hemophilia A pediatric patients without inhibitors (HOHOEMI): JPRN-JapicCTI-173710; 2017. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710	A5 - Studientyp
24	JPRN-UMIN000032515	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection General Drug Use Surveillance(in Hemophilia A with Inhibitors): JPRN-UMIN000032515; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081	A1 - Patientenpopulation
25	NCT03154437	WHO ICTRP, Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437	A1 - Patientenpopulation
26	NCT03191799	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT03191799, 2016-004366-25; MO39129; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799	A1 - Patientenpopulation
27	NCT03315455	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455	A3 - Vergleichstherapie
28	NCT03361137	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137	A1 - Patientenpopulation
29	NCT03380780	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780	A1 - Patientenpopulation
EU-CTR			
30	2015-002866-21	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2015-002866-21 BH29884. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002866-21 .	A1 - Patientenpopulation
31	2016-000072-17	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL	A3 - Vergleichstherapie

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2016-000072-17, BH30071. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17 .	
32	2016-000073-21	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIA: 2016-000073-21, BH29992. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21 .	A1 - Patientenpopulation
33	2016-001094-33	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: 2016-001094-33, BO39182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33 .	A5 - Studientyp
34	2016-004366-25	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25, MO39129. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25 .	A1 - Patientenpopulation
PharmNet.Bund			
35	2015-002866-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2015-002866-21.	A1 - Patientenpopulation
36	2016-000072-17	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITHOUT INHIBITORS: 2016-000072-17.	A3 - Vergleichstherapie
37	2016-000073-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-000073-21.	
38	2016-004366-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25.	A1 - Patientenpopulation

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	540	539	1
WHO ICTRP	800	799	1
EU-CTR	213	212	1
PharmNet.Bund	60	60	0
Summe	$\Sigma = 1613$	$\Sigma = 1610$	$\Sigma = 3$

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00000582	ClinicalTrials.gov, National Heart, Lung, and Blood Institute. Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors: NCT00000582, 302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582 .	A1 - Patientenpopulation
2	NCT00000705	ClinicalTrials.gov, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia: NCT00000705, ACTG 017 10993. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000705 .	A1 - Patientenpopulation
3	NCT00001104	ClinicalTrials.gov, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. A Study of Zidovudine in HIV-Infected Patients Who Have Hemophilia: NCT00001104, ACTG 036 11012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001104 .	A1 - Patientenpopulation
4	NCT00002276	ClinicalTrials.gov, University of Pittsburgh NIH AIDS Clinical Trials Information Service. The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia: NCT00002276, 044A. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002276 .	A2 - Intervention
5	NCT00002386	ClinicalTrials.gov, Merck Sharp & Dohme Corp. NIH AIDS Clinical Trials Information Service. Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia: NCT00002386, 246J 065-00. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386 .	A2 - Intervention
6	NCT00005304	ClinicalTrials.gov, Baylor College of Medicine National Heart, Lung, and Blood Institute.	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs: NCT00005304, 3005 R01HL037951. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005304 .	
7	NCT00005305	ClinicalTrials.gov, University of North Carolina, Chapel Hill National Heart, Lung, and Blood Institute. Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs: NCT00005305, 3006 R01HL037974. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005305 .	A1 - Patientenpopulation
8	NCT00005309	ClinicalTrials.gov, Bloodworks National Heart, Lung, and Blood Institute. Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs: NCT00005309, 3012 R01HL043512. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005309 .	A1 - Patientenpopulation
9	NCT00005518	ClinicalTrials.gov, National Heart, Lung, and Blood Institute. Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors: NCT00005518, 5038 R01HL061937. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005518 .	A1 - Patientenpopulation
10	NCT00007371	ClinicalTrials.gov, University of North Carolina, Chapel Hill National Heart, Lung, and Blood Institute. Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings: NCT00007371, 954 R01HL064817. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007371 .	A1 - Patientenpopulation
11	NCT00037544	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A: NCT00037544, 3082B1-306. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544 .	A5 - Studientyp
12	NCT00037557	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B: NCT00037557, 3090A1-301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037557 .	A1 - Patientenpopulation
13	NCT00038909	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A: NCT00038909, 3082A1-302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909 .	A5 - Studientyp
14	NCT00038935	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A: NCT00038935, 3082B1-305. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935 .	A2 - Intervention
15	NCT00076557	ClinicalTrials.gov, Avigen Stanford University Children's Hospital of Philadelphia The Hemophilia Center of Western Pennsylvania University of Washington The University of Texas Health Science Center, Houston University of Campinas, Brazil Christian Medical College, Vellore, India Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B: NCT00076557, BB IND 9398. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076557 .	A1 - Patientenpopulation
16	NCT00092976	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery:	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT00092976, 3082A2-401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976 .	
17	NCT00093171	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B: NCT00093171, 3090A1-302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093171 .	A1 - Patientenpopulation
18	NCT00093210	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B: NCT00093210, 3090A1-304. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093210 .	A1 - Patientenpopulation
19	NCT00108758	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia: NCT00108758, F7HAEM-1505. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108758 .	A1 - Patientenpopulation
20	NCT00108797	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds: NCT00108797, F7HAEM-2068. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108797 .	A1 - Patientenpopulation
21	NCT00139828	ClinicalTrials.gov, Sanquin. Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® (Human Coagulation Factor IX): NCT00139828, KB2000.03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139828 .	A1 - Patientenpopulation
22	NCT00141843	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A: NCT00141843, 3082B2-310. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843 .	A3 - Brückenkomparator
23	NCT00151385	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A: NCT00151385, 3082A-101342. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385 .	A1 - Patientenpopulation
24	NCT00157040	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A: NCT00157040, 060101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040 .	A5 - Studientyp
25	NCT00157053	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901: NCT00157053, 060102. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053 .	A5 - Studientyp
26	NCT00157105	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery: NCT00157105, 069902. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105 .	A1 - Patientenpopulation
27	NCT00157157	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients: NCT00157157, 060103. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157 .	
28	NCT00162019	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients: NCT00162019, 040201. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019 .	A5 - Studientyp
29	NCT00166309	ClinicalTrials.gov, Skane University Hospital. The FEIBA NovoSeven Comparative Study: NCT00166309, FENOC. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166309 .	A1 - Patientenpopulation
30	NCT00166387	ClinicalTrials.gov, Skane University Hospital. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS): NCT00166387, HIGS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387 .	A1 - Patientenpopulation
31	NCT00167973	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use: NCT00167973, 3090A-101039. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167973 .	A1 - Patientenpopulation
32	NCT00168051	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A: NCT00168051, 3082A-101711. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051 .	A4 - Endpunkte
33	NCT00168090	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD): NCT00168090, AP7000/1-4002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090 .	A1 - Patientenpopulation
34	NCT00178607	ClinicalTrials.gov, The University of Texas Health Science Center, Houston. Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia: NCT00178607, Inhibitors. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607 .	A1 - Patientenpopulation
35	NCT00189982	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101: NCT00189982, 060401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982 .	A5 - Studientyp
36	NCT00195221	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B: NCT00195221, 3090A-101657. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195221 .	A1 - Patientenpopulation
37	NCT00195442	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance: NCT00195442, 3082A-100690. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
38	NCT00207597	ClinicalTrials.gov, Centers for Disease Control and Prevention. Joint Outcome Study: NCT00207597, CDC-NCBDDD-1455 U27/CCU812106. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207597 .	A1 - Patientenpopulation
39	NCT00212459	ClinicalTrials.gov, New York Presbyterian Hospital. The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs: NCT00212459, Bleeding Logs. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212459 .	A2 - Intervention
40	NCT00212472	ClinicalTrials.gov, New York Presbyterian Hospital Manchester University NHS Foundation Trust. International Immune Tolerance Study: NCT00212472, ITI. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472 .	A1 - Patientenpopulation
41	NCT00213473	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Rouen. Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study: NCT00213473, 2001/001/HP. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473 .	A1 - Patientenpopulation
42	NCT00214734	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxter BioScience Shire. ADVATE Post Authorization Safety Surveillance: NCT00214734, ADVATE PASS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734 .	A5 - Studientyp
43	NCT00221195	ClinicalTrials.gov, Tulane University School of Medicine Tulane University. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors: NCT00221195, PRO-FEIBA Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195 .	A1 - Patientenpopulation
44	NCT00231751	ClinicalTrials.gov, Skane University Hospital. The Malmö International Brother Study (MIBS): NCT00231751, MIBS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231751 .	A5 - Studientyp
45	NCT00243386	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00243386, 060201. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386 .	A3 - Brückenkompator
46	NCT00243659	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery: NCT00243659, 3082B2-311. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659 .	A1 - Patientenpopulation
47	NCT00244114	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients: NCT00244114, 3090A1-900 B1821003; 3090A-101795. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244114 .	A1 - Patientenpopulation
48	NCT00245245	ClinicalTrials.gov, Octagen Corporation Biomeasure Inc, Ipsen Group. Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII: NCT00245245, OBI-1 - 201 NIH Grant 2R44	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		HL064497-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245 .	
49	NCT00245297	ClinicalTrials.gov, Recoly N.V. Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes: NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297 .	A2 - Intervention
50	NCT00279578	ClinicalTrials.gov, University of Aarhus. Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A: NCT00279578, 20050184. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578 .	A5 - Studientyp
51	NCT00281333	ClinicalTrials.gov, Sheba Medical Center. The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients: NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281333 .	A5 - Studientyp
52	NCT00284193	ClinicalTrials.gov, Sheba Medical Center. Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII: NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193 .	A1 - Patientenpopulation
53	NCT00289536	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00289536, 060403. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536 .	A2 - Intervention
54	NCT00306670	ClinicalTrials.gov, Georgetown University Genentech, Inc. Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A: NCT00306670, U2688. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670 .	A1 - Patientenpopulation
55	NCT00323856	ClinicalTrials.gov, Grifols Biologicals Inc. Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00323856, GBI 04-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856 .	A5 - Studientyp
56	NCT00324493	ClinicalTrials.gov, Christian Medical College, Vellore, India. Musculoskeletal Function in Hemophilia: NCT00324493, MUSFIH2004. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493 .	A5 - Studientyp
57	NCT00331006	ClinicalTrials.gov, New England Research Institutes National Heart, Lung, and Blood Institute Genentech, Inc. Rituximab to Treat Severe Hemophilia A: NCT00331006, 374 U01HL072268 U01HL072274 U01HL072290 U01HL072033 U01HL072291 U01HL072248 U01HL072355 U01HL072283 U01HL072346 U01HL072331. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006 .	A1 - Patientenpopulation
58	NCT00340548	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3): NCT00340548, 999902173 02-C-N173. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340548 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
59	NCT00341705	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute [Multicenter Hemophilia Cohort Study] National Institutes of Health Clinical Center. The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study: NCT00341705, 999901170 01-C-N170. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00341705 .	A5 - Studientyp
60	NCT00344435	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute [National Institutes of Health Clinical Center. Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors: NCT00344435, 999905160 05-C-N160. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435 .	A1 - Patientenpopulation
61	NCT00357656	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery: NCT00357656, 060402. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656 .	A2 - Intervention
62	NCT00364182	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B: NCT00364182, 3090A1-400 B1821002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364182 .	A1 - Patientenpopulation
63	NCT00375323	ClinicalTrials.gov, Medical University of Vienna. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation: NCT00375323, NovoSeven 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323 .	A1 - Patientenpopulation
64	NCT00387192	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease: NCT00387192, 8VWF01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192 .	A1 - Patientenpopulation
65	NCT00404300	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery: NCT00404300, 8VWF03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300 .	A1 - Patientenpopulation
66	NCT00475072	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C: NCT00475072, ML16814. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475072 .	A1 - Patientenpopulation
67	NCT00484185	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B: NCT00484185, 3090X1-4403 B1821005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484185 .	A1 - Patientenpopulation
68	NCT00486278	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Haemophilia Patients With Inhibitors Being Treated for Acute Joint Bleeds: NCT00486278, NN1731-1804 2006-004879-35 CTI-080612. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486278 .	A1 - Patientenpopulation
69	NCT00515710	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics Children's Hospital of Philadelphia The Hemophilia Center of Western Pennsylvania Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. LTFU for Gene Transfer Subjects	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		With Hemophilia B: NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515710 .	
70	NCT00543439	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII: NCT00543439, 3082B2-313 B1831001 2006-005575-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439 .	A5 - Studientyp
71	NCT00555555	ClinicalTrials.gov, Grifols Biologicals Inc. Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients: NCT00555555, GBI 07-03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555 .	A1 - Patientenpopulation
72	NCT00571584	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: NCT00571584, F7HEAM-1510. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571584 .	A1 - Patientenpopulation
73	NCT00573118	ClinicalTrials.gov, Tel-Aviv Sourasky Medical Center. Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity: NCT00573118, FactorVIII. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118 .	A1 - Patientenpopulation
74	NCT00581126	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B: NCT00581126, 3090A-100932. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581126 .	A1 - Patientenpopulation
75	NCT00581438	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain: NCT00581438, 3082A-102378. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438 .	A5 - Studientyp
76	NCT00586521	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults): NCT00586521, 11859 2005-002757-45. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521 .	A5 - Studientyp
77	NCT00606060	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries: NCT00606060, 11486. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060 .	A1 - Patientenpopulation
78	NCT00612196	ClinicalTrials.gov, ThromboGenics BioInvent International AB. A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers: NCT00612196, TB-402-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196 .	A1 - Patientenpopulation
79	NCT00612417	ClinicalTrials.gov, ThromboGenics BioInvent International AB. Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402: NCT00612417, TB-402-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417 .	A1 - Patientenpopulation
80	NCT00618579	ClinicalTrials.gov, ThromboGenics BioInvent International AB. Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin: NCT00618579, TB-402-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579 .	
81	NCT00621673	ClinicalTrials.gov, Bayer. Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00621673, 12112. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673 .	A5 - Studientyp
82	NCT00623727	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00623727, 12781 2007-003718-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727 .	A2 - Intervention
83	NCT00629837	ClinicalTrials.gov, Bayer. Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980: NCT00629837, 11876 LipLong. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837 .	A2 - Intervention
84	NCT00632814	ClinicalTrials.gov, Bayer. Russian Kogenate Pediatric Study: NCT00632814, 12684 2014-005253-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814 .	A5 - Studientyp
85	NCT00638001	ClinicalTrials.gov, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy: NCT00638001, READ-LOBET-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638001 .	A5 - Studientyp
86	NCT00640289	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital of Orange County CSL Behring. Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate: NCT00640289, BB-IND5986. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640289 .	A1 - Patientenpopulation
87	NCT00666406	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00666406, 060601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406 .	A2 - Intervention
88	NCT00697320	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany: NCT00697320, F7HAEM-1921. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320 .	A1 - Patientenpopulation
89	NCT00703911	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT00703911, F7HAEM-3507. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911 .	A1 - Patientenpopulation
90	NCT00707772	ClinicalTrials.gov, Baqiyatallah Medical Sciences University Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases Tehran Hepatitis Center Guilan University of Medical Sciences Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases Shahid Beheshti University of Medical Sciences Iran University of Medical Sciences. Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection: NCT00707772, BRCGL-07-03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707772 .	A1 - Patientenpopulation
91	NCT00710619	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational	A1 -

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX: NCT00710619, F7HAEM-1965. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619 .	Patientenpopulation
92	NCT00716716	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Syntonix Pharmaceuticals, Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients: NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716716 .	A1 - Patientenpopulation
93	NCT00717626	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A: NCT00717626, 1000012140. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626 .	A5 - Studientyp
94	NCT00749476	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX: NCT00749476, 3090X1-4405. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749476 .	A1 - Patientenpopulation
95	NCT00759655	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age: NCT00759655, 3082B2-3315 B1831002 3082B2-3315-WW. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655 .	A5 - Studientyp
96	NCT00765726	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings: NCT00765726, 3082B2-4418 B1831003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726 .	A5 - Studientyp
97	NCT00768287	ClinicalTrials.gov, Aptevo BioTherapeutics Aptevo Therapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B: NCT00768287, IB1001-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768287 .	A1 - Patientenpopulation
98	NCT00782470	ClinicalTrials.gov, Bayer. Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A: NCT00782470, 12749. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470 .	A5 - Studientyp
99	NCT00797381	ClinicalTrials.gov, Shanghai Public Health Clinical Center Merck Sharp & Dohme Corp. Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia: NCT00797381, CN2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797381 .	A1 - Patientenpopulation
100	NCT00798499	ClinicalTrials.gov, AstraZeneca. A Feasibility Study to Collect Data in Patients With Haemophilia: NCT00798499, D0960M00006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798499 .	A5 - Studientyp
101	NCT00816660	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor / Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease: NCT00816660, 070701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
102	NCT00824798	ClinicalTrials.gov, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Gait Evaluation in Haemophiliac Patients: NCT00824798, READ-LOBET-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824798 .	A5 - Studientyp
103	NCT00835068	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX: NCT00835068, 3090X1-4409 B1821007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835068 .	A1 - Patientenpopulation
104	NCT00837356	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects: NCT00837356, NN7008-3522 2008-002157-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356 .	A5 - Studientyp
105	NCT00839202	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital Los Angeles University of Vermont. Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay: NCT00839202, CCI-06-0069-CR002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202 .	A5 - Studientyp
106	NCT00840086	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects: NCT00840086, NN7008-3543 2008-003960-20 101151. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086 .	A5 - Studientyp
107	NCT00851721	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor: NCT00851721, 090701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721 .	A1 - Patientenpopulation
108	NCT00853086	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database: NCT00853086, F7HAEM-3537 U1111-1130-5940. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853086 .	A1 - Patientenpopulation
109	NCT00864552	ClinicalTrials.gov, Bayer. International PMS Study - KOGENATE Bayer: NCT00864552, 11145 12252 - KG0201CH, 12253 - KG0201BE, 12256 - KG0201AT, 12258 - KG0201IT, 12259 - KG0201GR, 12260 - KG0201ES, 12261 - KG0201FR, 12264 - KG0201SE, 12266 - KG0201NL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552 .	A5 - Studientyp
110	NCT00866606	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects: NCT00866606, 3090A1-3305 B1821004. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866606 .	A1 - Patientenpopulation
111	NCT00868530	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects: NCT00868530, 3082B2-3316 B1831015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530 .	A5 - Studientyp
112	NCT00874926	ClinicalTrials.gov, Bayer. EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Bayer/FS: NCT00874926, 13405 KG0702. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926 .	
113	NCT00879541	ClinicalTrials.gov, CSL Behring Parexel. Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A: NCT00879541, CSLCT-BIO-07-47 1472. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541 .	A2 - Intervention
114	NCT00882778	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection: NCT00882778, F7HAEM-3695. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882778 .	A1 - Patientenpopulation
115	NCT00884390	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings: NCT00884390, 3082B2-4432. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390 .	A5 - Studientyp
116	NCT00895037	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF: NCT00895037, 3082B2-4420 B1831016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037 .	A5 - Studientyp
117	NCT00914459	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients: NCT00914459, 3082B2-4433 B1831005 2008-008435-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459 .	A5 - Studientyp
118	NCT00916032	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00916032, 060801. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032 .	A2 - Intervention
119	NCT00922597	ClinicalTrials.gov, Bayer. Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery: NCT00922597, 13213 KG0701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597 .	A5 - Studientyp
120	NCT00922792	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B: NCT00922792, NN7128-3700 2009-010080-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792 .	A2 - Intervention
121	NCT00927667	ClinicalTrials.gov, Bayer. Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different Treatment Regimens: NCT00927667, 12948 2009-010147-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667 .	A2 - Intervention
122	NCT00927992	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain: NCT00927992, B1831011 3082B1-4436. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927992 .	A5 - Studientyp
123	NCT00932555	ClinicalTrials.gov, Bayer. EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan: NCT00932555, 14344 KG0803. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
124	NCT00936312	ClinicalTrials.gov, Weill Medical College of Cornell University Bayer University Hospital, Bonn. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study: NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312 .	A1 - Patientenpopulation
125	NCT00936845	ClinicalTrials.gov, Weill Medical College of Cornell University CSL Behring University of Pennsylvania. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study: NCT00936845, Females with Hemophilia. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845 .	A1 - Patientenpopulation
126	NCT00947193	ClinicalTrials.gov, PTC Therapeutics Genzyme, a Sanofi Company. Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B: NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193 .	A5 - Studientyp
127	NCT00950170	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting: NCT00950170, 3082B2-4434 B1831006 2008-008436-93. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170 .	A1 - Patientenpopulation
128	NCT00951405	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT00951405, NN7128-1907 2008-006424-54 JapicCTI-090860 U1111-1111-8584. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405 .	A1 - Patientenpopulation
129	NCT00951873	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers: NCT00951873, NN7129-3754 2009-011267-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951873 .	A2 - Intervention
130	NCT00952822	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection: NCT00952822, 060702. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822 .	A2 - Intervention
131	NCT00956345	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B: NCT00956345, NN7999-3639 2009-011085-28 090857. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956345 .	A1 - Patientenpopulation
132	NCT00969319	ClinicalTrials.gov, Bayer. Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America: NCT00969319, 14285 KG0802. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319 .	A5 - Studientyp
133	NCT00972296	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia: NCT00972296, DOleson. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972296 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
134	NCT00979238	ClinicalTrials.gov, St. Jude Children's Research Hospital National Heart, Lung, and Blood Institute Hemophilia of Georgia, Inc. Children's Hospital of Philadelphia University College, London. Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B: NCT00979238, AGT4HB 5R01HL094396. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979238 .	A1 - Patientenpopulation
135	NCT00984126	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015: NCT00984126, NN7008-3568 2008-005945-46 U1111-1111-9377 JapicCTI-101357. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126 .	A5 - Studientyp
136	NCT00989196	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00989196, GENA-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196 .	A2 - Intervention
137	NCT00994929	ClinicalTrials.gov, University of Pittsburgh. Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive: NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994929 .	A5 - Studientyp
138	NCT00995046	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00995046, 2007.482. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046 .	A5 - Studientyp
139	NCT01000844	ClinicalTrials.gov, University of Colorado, Denver Bayer Rush University Medical Center Phoenix Children's Hospital The University of Texas Health Science Center, Houston Oregon Health and Science University Emory University University of Texas Southwestern Medical Center Palmetto Health Indiana University School of Medicine Intermountain Health Care, Inc. Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency: NCT01000844, 01-436. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844 .	A5 - Studientyp
140	NCT01027364	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B: NCT01027364, 998HB102 2009-014295-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364 .	A1 - Patientenpopulation
141	NCT01027377	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT01027377, 998HA101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
142	NCT01029340	ClinicalTrials.gov, Bayer. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A: NCT01029340, 12954 2009-012149-43. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340 .	A2 - Intervention
143	NCT01029808	ClinicalTrials.gov, Sahlgrenska University Hospital, Sweden. Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B: NCT01029808, VGO002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808 .	A1 - Patientenpopulation
144	NCT01034904	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A: NCT01034904, CE1250_5002_CA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904 .	A5 - Studientyp
145	NCT01051076	ClinicalTrials.gov, City of Hope Medical Center Charta Foundation Grifols Biologicals Inc. CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics LLC. Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced): NCT01051076, 06200 2008-007019-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076 .	A1 - Patientenpopulation
146	NCT01051544	ClinicalTrials.gov, City of Hope Medical Center Charta Foundation Grifols Biologicals Inc. CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics LLC. Study of First TIME Immunotolerance Induction in Severe Hemophilia A Patients With Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison With FVIII Concentrates With or Without Von Willebrand Factor - RES.I.S.T. Naive: NCT01051544, 06201 2008-007016-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544 .	A1 - Patientenpopulation
147	NCT01053715	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Quality of Life Study of Helixate NexGen: NCT01053715, CE1250_5002_EU 1501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715 .	A5 - Studientyp
148	NCT01064284	ClinicalTrials.gov, Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers: NCT01064284, ABB - 09 - 001 2009-011186-88. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284 .	A1 - Patientenpopulation
149	NCT01085344	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Canadian Hemophilia Prophylaxis Study: NCT01085344, 0019970022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344 .	A5 - Studientyp
150	NCT01090206	ClinicalTrials.gov, Virginia Commonwealth University CSL Behring. Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia: NCT01090206, PT 104212. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090206 .	A5 - Studientyp
151	NCT01105546	ClinicalTrials.gov, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors: NCT01105546, ENJOIH 01 IND 14503. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
152	NCT01125813	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A: NCT01125813, GENA-08. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813 .	A5 - Studientyp
153	NCT01128881	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. IMMUNINE Pre-Treatment Study: NCT01128881, 050901 2009-016719-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128881 .	A1 - Patientenpopulation
154	NCT01138501	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01138501, NN7008-3545 U1111-1113-7182 2009-016383-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501 .	A5 - Studientyp
155	NCT01159587	ClinicalTrials.gov, Bayer. Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report: NCT01159587, 11856. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587 .	A5 - Studientyp
156	NCT01174446	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients: NCT01174446, 250901 2009-016720-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174446 .	A1 - Patientenpopulation
157	NCT01178294	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A: NCT01178294, OBI-1-301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294 .	A1 - Patientenpopulation
158	NCT01181128	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. 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, 997HA301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128 .	A5 - Studientyp
159	NCT01184820	ClinicalTrials.gov, Bayer. Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration: NCT01184820, 13401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820 .	A2 - Intervention
160	NCT01191372	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients: NCT01191372, ARC19499-001 2010-020373-17 271101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191372 .	A2 - Intervention
161	NCT01205724	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A: NCT01205724, NN7088-3776 2010-018520-68 U1111-1116-2043 JapicCTI-101293. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724 .	A2 - Intervention
162	NCT01217255	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World: NCT01217255, 1000020214. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217255 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
163	NCT01220141	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B: NCT01220141, NN7025-3601 U1111-1116-2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141 .	A1 - Patientenpopulation
164	NCT01228669	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B: NCT01228669, NN7415-3813 2010-020465-24 U1111-1116-2356. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228669 .	A1 - Patientenpopulation
165	NCT01229007	ClinicalTrials.gov, CSL Behring Parexel. Study of Biostate® in Children With Hemophilia A: NCT01229007, CSLCT-BIO-08-53 2009-015112-18 1495. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007 .	A5 - Studientyp
166	NCT01232634	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children University of Sao Paulo Federal University of São Paulo University of Campinas, Brazil Baxter Healthcare Corporation. Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles: NCT01232634, 1000010841. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232634 .	A5 - Studientyp
167	NCT01233258	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT01233258, 14319 2009-012150-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258 .	A5 - Studientyp
168	NCT01233440	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B: NCT01233440, CSL654_2001 1508 2010-018477-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233440 .	A1 - Patientenpopulation
169	NCT01234545	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors: NCT01234545, F7HAEM-3850 U1111-1116-2488. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545 .	A1 - Patientenpopulation
170	NCT01238367	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543: NCT01238367, NN7008-3600 U1111-1117-1286 JapicCTI-101346. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367 .	A2 - Intervention
171	NCT01271868	ClinicalTrials.gov, Aptevo BioTherapeutics Aptevo Therapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B: NCT01271868, IB1001-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271868 .	A1 - Patientenpopulation
172	NCT01272206	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Male Subjects: NCT01272206, NN7128-3729 2010-021286-67 U1111-1118-0208. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272206 .	
173	NCT01285089	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia: NCT01285089, F7HAEM-3856 U1111-1114-8926. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285089 .	A1 - Patientenpopulation
174	NCT01286779	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 326 (rFIX) Continuation Study: NCT01286779, 251001 2010-022726-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286779 .	A1 - Patientenpopulation
175	NCT01288391	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients: NCT01288391, NN7128-3840 2010-021127-28 U1111-1118-6995 JapicCTI-111455. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391 .	A2 - Intervention
176	NCT01303900	ClinicalTrials.gov, UMC Utrecht. Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia: NCT01303900, CVD study 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303900 .	A2 - Intervention
177	NCT01311648	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial: NCT01311648, 13400 2010-021781-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648 .	A5 - Studientyp
178	NCT01318707	ClinicalTrials.gov, Georgetown University. Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study: NCT01318707, BiomarkersHemA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318707 .	A5 - Studientyp
179	NCT01322620	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia: NCT01322620, F7HAEM-3911 U1111-1119-7128. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01322620 .	A5 - Studientyp
180	NCT01333111	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients: NCT01333111, NN7999-3747 2010-023069-24 U1111-1119-6415 JapicCTI-111644. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111 .	A1 - Patientenpopulation
181	NCT01335061	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B: NCT01335061, B1821010 3090A1-3306 2011-000520-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335061 .	A1 - Patientenpopulation
182	NCT01341912	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs): NCT01341912, GENA-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341912 .	A5 - Studientyp
183	NCT01361126	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B: NCT01361126, CSL654_2004 2010-023793-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126 .	
184	NCT01365520	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A: NCT01365520, NN7008-3893 2010-023921-39 U1111-1118-2228. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520 .	A2 - Intervention
185	NCT01376700	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxter Innovations GmbH Shire. Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study: NCT01376700, 061002 2011-000410-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700 .	A1 - Patientenpopulation
186	NCT01386268	ClinicalTrials.gov, Bayer. Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance: NCT01386268, 14927 KG0910KR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268 .	A5 - Studientyp
187	NCT01386528	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B: NCT01386528, NN7999-3773 2010-023070-40 U1111-1121-4554. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386528 .	A1 - Patientenpopulation
188	NCT01392547	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Patients With Congenital Haemophilia and Inhibitors: NCT01392547, NN1731-3562 2010-023803-92 U1111-1118-2228 JapicCTI-111595. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392547 .	A1 - Patientenpopulation
189	NCT01395810	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773: NCT01395810, NN7999-3775 2010-023072-17 U1111-1121-5408 JapicCTI-121812. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810 .	A1 - Patientenpopulation
190	NCT01403740	ClinicalTrials.gov, Turkish Society of Hematology. Turkish Acquired Haemophilia Registry: NCT01403740, 2011/HEM/001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740 .	A1 - Patientenpopulation
191	NCT01405742	ClinicalTrials.gov, University of Pittsburgh National Heart, Lung, and Blood Institute. Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A: NCT01405742, PRO10020178 R34HL105870-01A1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742 .	A2 - Intervention
192	NCT01410227	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD): NCT01410227, 071001 2010-024108-84. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227 .	A1 - Patientenpopulation
193	NCT01425723	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B:	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT01425723, 9HB01EXT 2011-003075-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723 .	
194	NCT01434511	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A: NCT01434511, OBI-1-302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511 .	A5 - Studientyp
195	NCT01436825	ClinicalTrials.gov, Bayer. Validation Study of a cOMputer Pharmacokinetic Tool to asssist in the Follow up Care of haeMophilia A Patients: NCT01436825, 15453 KG110FR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825 .	A5 - Studientyp
196	NCT01439971	ClinicalTrials.gov, Catalyst Biosciences. Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia: NCT01439971, B3051001 2011-002170-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439971 .	A5 - Studientyp
197	NCT01440946	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B: NCT01440946, 9HB02PED 2011-003076-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946 .	A1 - Patientenpopulation
198	NCT01445197	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Study of Biostate for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development: NCT01445197, CSLCT-BIO-10-67 2010-020113-85. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197 .	A1 - Patientenpopulation
199	NCT01454739	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A: NCT01454739, 8HA01EXT 2011-003072-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739 .	A5 - Studientyp
200	NCT01458106	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. 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, 8HA02PED 2011-003073-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106 .	A5 - Studientyp
201	NCT01460147	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia: NCT01460147, 001001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460147 .	A5 - Studientyp
202	NCT01467427	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427, NN7999-3774 2011-000826-31 U1111-1119-5013 JapicCTI- 121877. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467427 .	A1 - Patientenpopulation
203	NCT01477437	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Internet-based Educational Program to Promote Self-	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Management for Teens With Hemophilia: NCT01477437, 1000023483. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477437 .	
204	NCT01480180	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A: NCT01480180, NN7088-3859 U1111-1119-7416 2011-001142-15 JapicCTI-121749. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180 .	A5 - Studientyp
205	NCT01486927	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT01486927, CSL627_1001 2011-002393-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927 .	A5 - Studientyp
206	NCT01488994	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 326 Pediatric Study: NCT01488994, 251101 2011-002437-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488994 .	A1 - Patientenpopulation
207	NCT01489111	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A: NCT01489111, NN7088-3860 U1111-1119-7326 2011-001144-30 132215. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111 .	A5 - Studientyp
208	NCT01493778	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A: NCT01493778, NN7008-3809 U1111-1119-6116 2011-001033-16 P/50/2010 JapicCTI-142544 CTR20150455. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778 .	A1 - Patientenpopulation
209	NCT01496274	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B: NCT01496274, CSL654_3001 2011-002415-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274 .	A1 - Patientenpopulation
210	NCT01503567	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries: NCT01503567, HAEM-3971 U1111-1124-6665. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503567 .	A5 - Studientyp
211	NCT01505946	ClinicalTrials.gov, Grifols Italia S.p.A Thrombinoscope. Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors: NCT01505946, PredicTGA 373. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946 .	A1 - Patientenpopulation
212	NCT01507896	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients: NCT01507896, 251002 2011-000413-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507896 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
213	NCT01510418	ClinicalTrials.gov, Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital. Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B: NCT01510418, 10-343. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418 .	A5 - Studientyp
214	NCT01541527	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Montpellier Hôpital de la Timone University Hospital, Clermont-Ferrand Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne University Hospital, Toulouse Centre Hospitalier Universitaire de Nice Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes. Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization: NCT01541527, UF 8844. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541527 .	A5 - Studientyp
215	NCT01555749	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects: NCT01555749, NN7415-3981 2011-004575-36 U1111-1124-5137. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555749 .	A1 - Patientenpopulation
216	NCT01561391	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery: NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391 .	A1 - Patientenpopulation
217	NCT01561417	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects: NCT01561417, NN1007-1744 2005-005379-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561417 .	A1 - Patientenpopulation
218	NCT01561924	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography: NCT01561924, F7HAEM-1675. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924 .	A1 - Patientenpopulation
219	NCT01562457	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Intra-subject Variability Following Administrations of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients in a Non-bleeding State: NCT01562457, NN1731-1668 2005-000891-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562457 .	A2 - Intervention
220	NCT01562587	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State: NCT01562587, F7HAEM-1503. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587 .	A2 - Intervention
221	NCT01563471	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers: NCT01563471, F7LIVER-1465. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563471 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
222	NCT01568580	ClinicalTrials.gov, Green Cross Corporation. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A: NCT01568580, GC8AIII. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580 .	A5 - Studientyp
223	NCT01571934	ClinicalTrials.gov, Emory University National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery: NCT01571934, IRB00046800 5K23HL105785 PASS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934 .	A5 - Studientyp
224	NCT01579903	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC): NCT01579903, B1831077. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903 .	A2 - Intervention
225	NCT01579955	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice: NCT01579955, F7-1947. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955 .	A1 - Patientenpopulation
226	NCT01579968	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery: NCT01579968, F7-1948. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968 .	A1 - Patientenpopulation
227	NCT01580293	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A: NCT01580293, 13024 2011-005210-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293 .	A5 - Studientyp
228	NCT01586936	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT01586936, F7-1949. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586936 .	A1 - Patientenpopulation
229	NCT01589848	ClinicalTrials.gov, Universidad del Azuay. Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador: NCT01589848, 001 UAzuay. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589848 .	A5 - Studientyp
230	NCT01599819	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxter Innovations GmbH Shire. BAX 855 Dose-Escalation Safety Study: NCT01599819, 261101 2011-002011-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819 .	A5 - Studientyp
231	NCT01619046	ClinicalTrials.gov, Green Cross Corporation Atlantic Research Group. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT01619046, GreenGeneF_P3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046 .	A5 - Studientyp
232	NCT01620801	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics Children's Hospital of Philadelphia University of Pittsburgh Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia St. James's Hospital, Ireland. Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector: NCT01620801,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		AAV8-hFIX19-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620801 .	
233	NCT01623960	ClinicalTrials.gov, Turkish Society of Hematology. Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey: NCT01623960, THD-HAEM-QoL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623960 .	A5 - Studientyp
234	NCT01625390	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Phase 2/ 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BAY86-6150: NCT01625390, 15534 2011-000323-33 U1111-1133-2156. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625390 .	A1 - Patientenpopulation
235	NCT01626105	ClinicalTrials.gov, Victor J Marder, M.D. Baxter Healthcare Corporation Los Angeles Orthopaedic Hospital. Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia: NCT01626105, PPTIH No. 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105 .	A5 - Studientyp
236	NCT01631942	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects: NCT01631942, NN7415-3986 2011-005757-32 U1111-1126-0327. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631942 .	A5 - Studientyp
237	NCT01652027	ClinicalTrials.gov, The University of Texas Health Science Center, Houston Rho, Inc. Baxter Healthcare Corporation. Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study: NCT01652027, HSC-MS-11-0202. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027 .	A1 - Patientenpopulation
238	NCT01653639	ClinicalTrials.gov, Bayer. Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222: NCT01653639, 15495 2012-001045-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639 .	A2 - Intervention
239	NCT01662531	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B: NCT01662531, CSL654_3002 2011-006032-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662531 .	A1 - Patientenpopulation
240	NCT01687608	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B: NCT01687608, AskBio009-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687608 .	A1 - Patientenpopulation
241	NCT01692925	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A: NCT01692925, NN7008-4015 2012-001444-21 U1111-1129-1517. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925 .	A2 - Intervention
242	NCT01704521	ClinicalTrials.gov, Kenneth Sherman National Heart, Lung, and Blood Institute Vertex Pharmaceuticals	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Incorporated Genentech, Inc. University of Cincinnati. Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia: NCT01704521, 12053004 R34HL109334. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521 .	
243	NCT01708564	ClinicalTrials.gov, rEVO Biologics. A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B: NCT01708564, GTC-FVIIa-005-11 2012-002285-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564 .	A2 - Intervention
244	NCT01712438	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients: NCT01712438, GENA-05 2012-002554-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712438 .	A1 - Patientenpopulation
245	NCT01731600	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT01731600, NN7088-3885 U1111-1129-6009 2012-001711-23 JapicCTI-132214. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600 .	A5 - Studientyp
246	NCT01736475	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study): NCT01736475, 261201 2012-003599-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475 .	A5 - Studientyp
247	NCT01748201	ClinicalTrials.gov, University of Sao Paulo General Hospital. Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT01748201, 0199/11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748201 .	A1 - Patientenpopulation
248	NCT01757405	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen: NCT01757405, 021101 2011-006294-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405 .	A1 - Patientenpopulation
249	NCT01775618	ClinicalTrials.gov, Bayer. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01775618, 15912 2012-004434-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618 .	A5 - Studientyp
250	NCT01790828	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A: NCT01790828, B1831078. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828 .	A5 - Studientyp
251	NCT01800435	ClinicalTrials.gov, Oslo University Hospital. A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor: NCT01800435, EudraCTnr. 2010-022668-11 2010-022668-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435 .	A1 - Patientenpopulation
252	NCT01808911	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Rouen. Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Combined With Rituximab (CREHA Study): NCT01808911, 2011/090/HP. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808911 .	
253	NCT01810666	ClinicalTrials.gov, Bayer. Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A: NCT01810666, 16287 2014-001362-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666 .	A5 - Studientyp
254	NCT01811875	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A: NCT01811875, 8VWF07. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875 .	A5 - Studientyp
255	NCT01817868	ClinicalTrials.gov, Bayer. Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients: NCT01817868, 16368 KG1210TR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868 .	A5 - Studientyp
256	NCT01830712	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors: NCT01830712, F7HAEM-3864 U1111-1114-9206. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830712 .	A1 - Patientenpopulation
257	NCT01856751	ClinicalTrials.gov, Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepicę i Skazy Krwotoczne Thrombus. Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa: NCT01856751, TGA-TEM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751 .	A1 - Patientenpopulation
258	NCT01863758	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT01863758, GENA-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758 .	A5 - Studientyp
259	NCT01913405	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures: NCT01913405, 261204. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405 .	A5 - Studientyp
260	NCT01921855	ClinicalTrials.gov, Bayer. Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors: NCT01921855, 13787 2008-000117-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921855 .	A2 - Intervention
261	NCT01945593	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A: NCT01945593, 261302 2013-002236-24. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593 .	A5 - Studientyp
262	NCT01949792	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors:	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT01949792, NN7777-4086 2013-000040-26 U1111-1138-2521. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792 .	
263	NCT01959555	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain: NCT01959555, HAEM-4076 U1111-1136-7052 NOV-HEM-2013-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959555 .	A5 - Studientyp
264	NCT01959919	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO: NCT01959919, B1831081. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919 .	A5 - Studientyp
265	NCT01968655	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: NCT01968655, OBI-1-301a. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655 .	A1 - Patientenpopulation
266	NCT01988532	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia: NCT01988532, HAEM-4073 U1111-1138-3464. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988532 .	A5 - Studientyp
267	NCT01992549	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII: NCT01992549, GENA-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992549 .	A5 - Studientyp
268	NCT02018393	ClinicalTrials.gov, Hospital Universitario La Paz. Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors: NCT02018393, PI-1405. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018393 .	A1 - Patientenpopulation
269	NCT02020369	ClinicalTrials.gov, rEVO Biologics Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT02020369, RB-FVIIa-006-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369 .	A1 - Patientenpopulation
270	NCT02027779	ClinicalTrials.gov, Green Cross Corporation Atlantic Research Group. Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A: NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779 .	A5 - Studientyp
271	NCT02035384	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A: NCT02035384, NN7008-3553 U1111-1126-0353 ENCEPP/SDPP/5501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384 .	A5 - Studientyp
272	NCT02035605	ClinicalTrials.gov, Alnylam Pharmaceuticals. A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients: NCT02035605, ALN-AT3SC-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
273	NCT02048111	ClinicalTrials.gov, Cangene Corporation. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B: NCT02048111, IB1001-04. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048111 .	A1 - Patientenpopulation
274	NCT02049099	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care: NCT02049099, Sobi.HAEM89-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099 .	A5 - Studientyp
275	NCT02053792	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B: NCT02053792, CSL654_3003 2012-005489-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792 .	A1 - Patientenpopulation
276	NCT02061033	ClinicalTrials.gov, Karolinska University Hospital The Swedish Society of Medicine Karolinska Institutet. Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease: NCT02061033, GHMJA2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061033 .	A1 - Patientenpopulation
277	NCT02061072	ClinicalTrials.gov, McMaster University Canadian Hemophilia Society. Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1: NCT02061072, 13-351-D. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072 .	A5 - Studientyp
278	NCT02078427	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD): NCT02078427, 061001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427 .	A5 - Studientyp
279	NCT02083965	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Pharmacokinetics of rFVIII-Fc at Two Vial Strengths: NCT02083965, 997HA307 2013-003013-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965 .	A2 - Intervention
280	NCT02084810	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects: NCT02084810, NN7777-4087 2013-003163-63 U1111-1145-6620. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084810 .	A1 - Patientenpopulation
281	NCT02093065	ClinicalTrials.gov, Boston Children's Hospital Baxter Healthcare Corporation. Platelet Function in Patients With Hemophilia A: NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065 .	A5 - Studientyp
282	NCT02093741	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS): NCT02093741, 061101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741 .	A5 - Studientyp
283	NCT02093897	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A: NCT02093897, CSL627_3002 2012-001336-65. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
284	NCT02108132	ClinicalTrials.gov, Cairo University Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia: NCT02108132, SC-HEM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132 .	A5 - Studientyp
285	NCT02116855	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children: NCT02116855, BCH-20140415. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855 .	A5 - Studientyp
286	NCT02137850	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A: NCT02137850, NN7088-3908 2013-004025-88 U1111-1148-1897 REec-2014-0898 JapicCTI-142577. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850 .	A1 - Patientenpopulation
287	NCT02141074	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074, NN7999-3895 2012-004867-38 U1111-1135-9557 JapicCTI-142611 NL53683.091.15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141074 .	A1 - Patientenpopulation
288	NCT02165462	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Bilateral Deficit Phenomenon in Patients With Haemophilic Arthropathy: NCT02165462, PROPRIO-HE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165462 .	A2 - Intervention
289	NCT02165592	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia: NCT02165592, UCAM-2. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165592 .	A5 - Studientyp
290	NCT02170402	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. China ADVATE PTP Study: NCT02170402, 061301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402 .	A5 - Studientyp
291	NCT02172950	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02172950, CSL627_3001 2013-003262-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950 .	A5 - Studientyp
292	NCT02190149	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS: NCT02190149, 061302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149 .	A5 - Studientyp
293	NCT02191436	ClinicalTrials.gov, ANA TORRES-ORTUÑO Pfizer Universidad de Murcia. Adherence to Treatment in Hemophilia: NCT02191436, ADHERENCE ADHE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191436 .	A5 - Studientyp
294	NCT02196207	ClinicalTrials.gov, Margaret Ragni University of Pittsburgh. Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial: NCT02196207, PRO14020038.	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207 .	
295	NCT02197611	ClinicalTrials.gov, Universidad de Murcia. Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia: NCT02197611, Haemo Adhaesione Haemo-Adhaesione. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197611 .	A5 - Studientyp
296	NCT02198014	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee: NCT02198014, ARTHROPATHY ARTHROPAT. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198014 .	A2 - Intervention
297	NCT02198040	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow: NCT02198040, ELBOW. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198040 .	A2 - Intervention
298	NCT02198430	ClinicalTrials.gov, Universidad de Murcia. Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia: NCT02198430, Hemo-HOLISTIC HOLISTIC. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198430 .	A5 - Studientyp
299	NCT02199639	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili: NCT02199639, ibHEro. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199639 .	A5 - Studientyp
300	NCT02199717	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children Canadian Hemophilia Society. An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia: NCT02199717, 1000039947. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717 .	A5 - Studientyp
301	NCT02207218	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan: NCT02207218, NN7008-4105 U1111-1144-8212. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218 .	A5 - Studientyp
302	NCT02207894	ClinicalTrials.gov, Haemophilia Centre Rhine Main University of Bonn Malmö University Hopital Cardiologique Louis Pradel, Unité d'Hemostase Clinique Bron. A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI: NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894 .	A1 - Patientenpopulation
303	NCT02210091	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 855 Pediatric Study: NCT02210091, 261202 2014-000742-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091 .	A5 - Studientyp
304	NCT02213250	ClinicalTrials.gov, Pfizer. An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B: NCT02213250, B1821048 2015-003027-61. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213250 .	A1 - Patientenpopulation
305	NCT02225483	ClinicalTrials.gov, CancerCare Manitoba The	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Hospital for Sick Children Novo Nordisk A/S. Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function: NCT02225483, H2013:304. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483 .	
306	NCT02229331	ClinicalTrials.gov, Universitaire Ziekenhuizen Leuven Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait: NCT02229331, 3DMKFM_haemo1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331 .	A5 - Studientyp
307	NCT02231944	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients: NCT02231944, R9VFSE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231944 .	A1 - Patientenpopulation
308	NCT02234310	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B: NCT02234310, 998HB303 2013-003629-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310 .	A1 - Patientenpopulation
309	NCT02234323	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. 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, 997HA306 2013-005512-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323 .	A1 - Patientenpopulation
310	NCT02241694	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives: NCT02241694, F7HAEM-4146 U1111-1147-4202. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241694 .	A5 - Studientyp
311	NCT02246868	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients: NCT02246868, 8VWFSE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868 .	A5 - Studientyp
312	NCT02246881	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Haemophilia A: NCT02246881, 8VWFPK. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881 .	A1 - Patientenpopulation
313	NCT02246894	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A: NCT02246894, 8VWF05. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894 .	A5 - Studientyp
314	NCT02250482	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Surgery: NCT02250482, 8VWF02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482 .	
315	NCT02250560	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery: NCT02250560, R9VFCIMS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250560 .	A1 - Patientenpopulation
316	NCT02250573	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery: NCT02250573, R9VFSUR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250573 .	A1 - Patientenpopulation
317	NCT02253693	ClinicalTrials.gov, University of Valencia Baxter Healthcare Corporation. Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry: NCT02253693, H14-23641. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693 .	A5 - Studientyp
318	NCT02256917	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT02256917, GENA-21B. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917 .	A5 - Studientyp
319	NCT02263066	ClinicalTrials.gov, Bayer. Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFVIII Contained Regular Prophylaxis: NCT02263066, 17653. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066 .	A5 - Studientyp
320	NCT02263456	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B: NCT02263456, RP9VFPK. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263456 .	A1 - Patientenpopulation
321	NCT02263469	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years: NCT02263469, R9VF03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263469 .	A1 - Patientenpopulation
322	NCT02279199	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM): NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279199 .	A5 - Studientyp
323	NCT02280265	ClinicalTrials.gov, Nanjing Medical University. Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A: NCT02280265, Prophylaxis201407008-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265 .	A5 - Studientyp
324	NCT02282410	ClinicalTrials.gov, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02282410, 2014-053-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
325	NCT02284789	ClinicalTrials.gov, Bayer. Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation: NCT02284789, 17819. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789 .	A5 - Studientyp
326	NCT02300519	ClinicalTrials.gov, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne. Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case: NCT02300519, 1408185 2014-A01734-43. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519 .	A5 - Studientyp
327	NCT02306694	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University Baxter Healthcare Corporation. Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A: NCT02306694, e11104. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694 .	A5 - Studientyp
328	NCT02314325	ClinicalTrials.gov, St. James's Hospital, Ireland Baxter BioScience. Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens: NCT02314325, 2013-003240-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325 .	A5 - Studientyp
329	NCT02319070	ClinicalTrials.gov, Bayer. 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece: NCT02319070, 17493 KG1411GR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070 .	A5 - Studientyp
330	NCT02324517	ClinicalTrials.gov, Sheba Medical Center. Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders: NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324517 .	A5 - Studientyp
331	NCT02336178	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China: NCT02336178, B1821052 2016-000765-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178 .	A1 - Patientenpopulation
332	NCT02343406	ClinicalTrials.gov, AbbVie European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas (INTELLANCE 2): NCT02343406, M14-483 2014-004438-24 EORTC 1410-BTG. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406 .	A1 - Patientenpopulation
333	NCT02362581	ClinicalTrials.gov, Chulalongkorn University. Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A: NCT02362581, 3125055. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581 .	A5 - Studientyp
334	NCT02389205	ClinicalTrials.gov, Tri-Service General Hospital. The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia: NCT02389205, TSGH-105-165. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389205 .	A2 - Intervention
335	NCT02392156	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Fc factOrs and Real-	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes: NCT02392156, 997HA401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156 .	
336	NCT02396342	ClinicalTrials.gov, uniQure biopharma B.V. Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B: NCT02396342, CT-AMT-060-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396342 .	A1 - Patientenpopulation
337	NCT02396862	ClinicalTrials.gov, Bayer. Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment: NCT02396862, 17285 KG1301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862 .	A5 - Studientyp
338	NCT02402829	ClinicalTrials.gov, Children's Mercy Hospital Kansas City. A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture: NCT02402829, 14040182. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829 .	A5 - Studientyp
339	NCT02418793	ClinicalTrials.gov, Opko Biologics. A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B: NCT02418793, CP-5-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793 .	A2 - Intervention
340	NCT02433782	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT02433782, He-Fascial. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433782 .	A1 - Patientenpopulation
341	NCT02448680	ClinicalTrials.gov, LFB USA, Inc. Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa: NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680 .	A1 - Patientenpopulation
342	NCT02453542	ClinicalTrials.gov, Karolinska Institutet. Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors: NCT02453542, 202100-2973. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542 .	A1 - Patientenpopulation
343	NCT02460458	ClinicalTrials.gov, Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study: NCT02460458, ABB-11-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458 .	A1 - Patientenpopulation
344	NCT02461992	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A: NCT02461992, B1831082 2015-003685-88. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992 .	A2 - Intervention
345	NCT02472665	ClinicalTrials.gov, Grifols Therapeutics LLC Instituto Grifols, S.A. Efficacy and Safety of Fanhdi®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease: NCT02472665, IG1005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665 .	A1 - Patientenpopulation
346	NCT02476942	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942 .	
347	NCT02479087	ClinicalTrials.gov, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Sintesi Research Srl. Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients: NCT02479087, FCG-CNS-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087 .	A1 - Patientenpopulation
348	NCT02483208	ClinicalTrials.gov, Bayer. Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate: NCT02483208, 17608 2014-005173-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208 .	A2 - Intervention
349	NCT02484092	ClinicalTrials.gov, Pfizer. A Gene Therapy Study for Hemophilia B: NCT02484092, C0371005 SPK-9001-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484092 .	A1 - Patientenpopulation
350	NCT02484638	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors: NCT02484638, CSL689_2001 2012-001309-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484638 .	A1 - Patientenpopulation
351	NCT02490787	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects: NCT02490787, NN7415-4159 2014-003793-16 U1111-1161-1501 NL53826.018.15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787 .	A2 - Intervention
352	NCT02492984	ClinicalTrials.gov, Pfizer. PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A: NCT02492984, B1831083 2015-005040-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984 .	A5 - Studientyp
353	NCT02502149	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Pharmacokinetics and Safety of rFVIIIFc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale: NCT02502149, 997HA309 2014-003895-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149 .	A2 - Intervention
354	NCT02506023	ClinicalTrials.gov, Emory University. Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers: NCT02506023, IRB00080329. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023 .	A2 - Intervention
355	NCT02512211	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Validation of Questionnaires HAL and HEP: NCT02512211, VALIDATION. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512211 .	A5 - Studientyp
356	NCT02512250	ClinicalTrials.gov, Swiss Hemophilia Network. Swiss Hemophilia Registry: NCT02512250, 2014-0667. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512250 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
357	NCT02528968	ClinicalTrials.gov, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A: NCT02528968, 2015-MED-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968 .	A5 - Studientyp
358	NCT02540187	ClinicalTrials.gov, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients: NCT02540187, 1108164. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187 .	A2 - Intervention
359	NCT02541942	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial: NCT02541942, NN1731-4214 2015-001919-13 U1111-1169-6103. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541942 .	A2 - Intervention
360	NCT02546622	ClinicalTrials.gov, American Thrombosis and Hemostasis Network Shire CSL Behring Bioverativ Therapeutics Inc. Bayer. ATHN 2: Factor Switching Study: NCT02546622, ATHN 2. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622 .	A5 - Studientyp
361	NCT02548143	ClinicalTrials.gov, LFB USA, Inc. Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures: NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143 .	A1 - Patientenpopulation
362	NCT02554526	ClinicalTrials.gov, Nara Medical University Shire. Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT02554526, J150100036. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526 .	A1 - Patientenpopulation
363	NCT02554773	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B: NCT02554773, LTE14762 ALN-AT3SC-002 2015-001395-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773 .	A2 - Intervention
364	NCT02568202	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S): NCT02568202, HAEM-4268 U1111-1171-8168. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568202 .	A1 - Patientenpopulation
365	NCT02571569	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Single Escalating Dose and Multiple Dose Study of BAY 1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors: NCT02571569, 16144 2014-003283-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571569 .	A2 - Intervention
366	NCT02576795	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients: NCT02576795, BMN270-201 2014-003880-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
367	NCT02577614	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery: NCT02577614, 11975. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614 .	A1 - Patientenpopulation
368	NCT02581735	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia Universidad de Murcia Medtep Inc. Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia: NCT02581735, uPatient. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581735 .	A2 - Intervention
369	NCT02581969	ClinicalTrials.gov, Bayer. Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A.": NCT02581969, 18251. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969 .	A5 - Studientyp
370	NCT02582060	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography: NCT02582060, 14-00030. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582060 .	A5 - Studientyp
371	NCT02582450	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia Medtep Inc. Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia: NCT02582450, Veritas-Validation. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582450 .	A5 - Studientyp
372	NCT02585635	ClinicalTrials.gov, Neuroscience Research Australia Sydney Children's Hospitals Network The George Institute Royal Children's Hospital. Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia: NCT02585635, H15-263263. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585635 .	A5 - Studientyp
373	NCT02585960	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. BAX 855 PK-guided Dosing: NCT02585960, 261303 2014-005477-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960 .	A2 - Intervention
374	NCT02586012	ClinicalTrials.gov, Craig Seaman University of Pittsburgh. Weight-based Dosing in Hemophilia A: NCT02586012, PRO15010061. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012 .	A2 - Intervention
375	NCT02601170	ClinicalTrials.gov, Tri-Service General Hospital. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy: NCT02601170, 2-102-05-019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601170 .	A1 - Patientenpopulation
376	NCT02610127	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A: NCT02610127, 241302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127 .	A1 - Patientenpopulation
377	NCT02615691	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP): NCT02615691, 261203. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691 .	
378	NCT02618915	ClinicalTrials.gov, Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02618915, 101HEMB01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618915 .	A1 - Patientenpopulation
379	NCT02622321	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Efficizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors: NCT02622321, BH29884 2015-002866-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321 .	A1 - Patientenpopulation
380	NCT02622646	ClinicalTrials.gov, Hospital Universitario La Fe. Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients: NCT02622646, HUF-OCT-2015-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646 .	A5 - Studientyp
381	NCT02634424	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Baxter Healthcare Corporation. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A: NCT02634424, P140701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424 .	A5 - Studientyp
382	NCT02634723	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A: NCT02634723, 061501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723 .	A1 - Patientenpopulation
383	NCT02634918	ClinicalTrials.gov, Northwell Health National Cancer Institute University of California, San Diego. Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers: NCT02634918, #15-145. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634918 .	A2 - Intervention
384	NCT02674997	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. GAS-Hem Feasibility Study: NCT02674997, 001501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997 .	A5 - Studientyp
385	NCT02677818	ClinicalTrials.gov, Zhujiang Hospital Guangdong Province, Department of Science and Technology. The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet: NCT02677818, 2014-YXB-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818 .	A1 - Patientenpopulation
386	NCT02695160	ClinicalTrials.gov, Sangamo Therapeutics. Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B: NCT02695160, SB-FIX-1501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695160 .	A1 - Patientenpopulation
387	NCT02697370	ClinicalTrials.gov, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust University of Wales Cardiff United Kingdom Uppsala University. Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A: NCT02697370, 12/SC/0363. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
388	NCT02716194	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 826 Dose-Escalation Safety Study: NCT02716194, 291501 2015-004079-60. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194 .	A5 - Studientyp
389	NCT02718677	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment: NCT02718677, B1831088. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677 .	A5 - Studientyp
390	NCT02726139	ClinicalTrials.gov, Boston VA Research Institute, Inc. Shire Emory University University of Michigan. Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation: NCT02726139, BVARI_GG_2016_1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139 .	A1 - Patientenpopulation
391	NCT02727647	ClinicalTrials.gov, Chulalongkorn University. Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients: NCT02727647, 3125056. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647 .	A5 - Studientyp
392	NCT02740413	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study: NCT02740413, B1821054. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413 .	A5 - Studientyp
393	NCT02750085	ClinicalTrials.gov, Victor Blanchette St. Paul's Hospital Montreal Children's Hospital of the MUHC Queen's University University Hospital, Motol University Hospital Brno Royal Children's Hospital Sydney Children's Hospitals Network Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia The Hospital for Sick Children. Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia: NCT02750085, myPKFiT™ Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085 .	A5 - Studientyp
394	NCT02764489	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study (FEIBA STAR): NCT02764489, 091501 2015-005781-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489 .	A1 - Patientenpopulation
395	NCT02776826	ClinicalTrials.gov, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry Pilot Study: NCT02776826, WBDR Pilot Phase. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776826 .	A5 - Studientyp
396	NCT02781233	ClinicalTrials.gov, University of Valencia Shire. A Progressive Resistance Training Program in Patients With Haemophilia: NCT02781233, H15-29504. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781233 .	A2 - Intervention
397	NCT02781766	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia: NCT02781766, 2012-765. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766 .	A5 - Studientyp
398	NCT02795767	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		(FVIII) Inhibitors: NCT02795767, BH29992 2016-000073-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767 .	
399	NCT02796222	ClinicalTrials.gov, University of British Columbia Biogen. Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia: NCT02796222, CAN-FAB-15-10911. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222 .	A5 - Studientyp
400	NCT02803502	ClinicalTrials.gov, Brugmann University Hospital. Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis?: NCT02803502, CHUB-PK TGT. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502 .	A5 - Studientyp
401	NCT02807753	ClinicalTrials.gov, University of Miami Shire. The Hemophilia Ultrasound Project: NCT02807753, 20151156. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807753 .	A5 - Studientyp
402	NCT02825667	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia. Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Hemophilic Arthropathy of Ankle: NCT02825667, AnHe-Fascial. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825667 .	A2 - Intervention
403	NCT02825706	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia. Educational Physiotherapy in Haemophilia: NCT02825706, EducationalPhys. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825706 .	A2 - Intervention
404	NCT02830477	ClinicalTrials.gov, Bayer. Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis: NCT02830477, 18559 KV1601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477 .	A5 - Studientyp
405	NCT02847637	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Clinical Trial to Evaluate Prophylactic Efficacy of Efficacy Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants Without Inhibitors: NCT02847637, BH30071 2016-000072-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637 .	A2 - Intervention
406	NCT02851082	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Toulouse. Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study: NCT02851082, 15 7674 03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082 .	A2 - Intervention
407	NCT02866526	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia: NCT02866526, 2016-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866526 .	A5 - Studientyp
408	NCT02870114	ClinicalTrials.gov, University of Minho Hospital Sao Joao Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopathies. National Survey of People With Haemophilia in Portugal: NCT02870114, 520101.ID1825. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870114 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870114 .	
409	NCT02870452	ClinicalTrials.gov, University of Minho Hospital Sao Joao. Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia: NCT02870452, RCT520101.ID1825. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870452 .	A2 - Intervention
410	NCT02888223	ClinicalTrials.gov, Sinocelltech Ltd. Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A: NCT02888223, SCT800HA1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223 .	A2 - Intervention
411	NCT02895945	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. BAX 802 in CHA With Inhibitors: NCT02895945, 241502 2015-005521-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945 .	A1 - Patientenpopulation
412	NCT02908243	ClinicalTrials.gov, Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis Changhua Christian Hospital Taipei Medical University Hospital Taipei Veterans General Hospital, Taiwan Taipei Medical University Shuang Ho Hospital Taichung Veterans General Hospital China Medical University Hospital Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital. Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan: NCT02908243, 141115. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243 .	A5 - Studientyp
413	NCT02911233	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Caen. Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity: NCT02911233, 13-136. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233 .	A2 - Intervention
414	NCT02912143	ClinicalTrials.gov, Ludwig-Maximilians - University of Munich Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society Society for Thrombosis and Haemostasis Research. German Pediatric Hemophilia Research Database: NCT02912143, GEPHARD DRKS00011101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912143 .	A5 - Studientyp
415	NCT02919800	ClinicalTrials.gov, Opko Biologics. A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male: NCT02919800, CP-5-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919800 .	A1 - Patientenpopulation
416	NCT02920398	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A: NCT02920398, NN7088-4033 2015-005327-63 U1111-1176-9253. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398 .	A2 - Intervention
417	NCT02921945	ClinicalTrials.gov, Sinocelltech Ltd. Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A: NCT02921945, SCT800HA3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945 .	
418	NCT02922231	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea: NCT02922231, 251501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922231 .	A1 - Patientenpopulation
419	NCT02930317	ClinicalTrials.gov, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (rFVIII) Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02930317, CTTQ-NXBYZ. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317 .	A5 - Studientyp
420	NCT02938156	ClinicalTrials.gov, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. UK - EHL Outcomes Registry: NCT02938156, RFH/9782. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156 .	A5 - Studientyp
421	NCT02938585	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A: NCT02938585, NN7008-4028 U1111-1150-0765 CTR20160811 2013-004791-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585 .	A5 - Studientyp
422	NCT02941354	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A: NCT02941354, NN7008-4239 2015-004379-56 U1111-1175-1191. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354 .	A2 - Intervention
423	NCT02941783	ClinicalTrials.gov, Bayer. Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients: NCT02941783, 18706 2015/01011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783 .	A5 - Studientyp
424	NCT02954575	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02954575, WIL-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575 .	A5 - Studientyp
425	NCT02962765	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ: NCT02962765, GENA-99. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962765 .	A5 - Studientyp
426	NCT02971930	ClinicalTrials.gov, Bayer. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: NCT02971930, 19144. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930 .	A5 - Studientyp
427	NCT02971969	ClinicalTrials.gov, Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02971969, 101HEMB02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971969 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
428	NCT02974855	ClinicalTrials.gov, Pfizer. PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia: NCT02974855, B7841002 2016-001885-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974855 .	A2 - Intervention
429	NCT02976753	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products: NCT02976753, Sobi.Elocta-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753 .	A5 - Studientyp
430	NCT02979119	ClinicalTrials.gov, PedNet Haemophilia Research Foundation Lund University Hospital. The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry): NCT02979119, Version 5.1 June 2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119 .	A5 - Studientyp
431	NCT02994407	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A: NCT02994407, NN7170-4213 U1111-1183-5111 2016-002396-99 JapicCTI-173683. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407 .	A2 - Intervention
432	NCT02996942	ClinicalTrials.gov, Lund University. Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A: NCT02996942, 2012/118. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942 .	A5 - Studientyp
433	NCT02999308	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children: NCT02999308, CHIPS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999308 .	A5 - Studientyp
434	NCT03001830	ClinicalTrials.gov, University College, London Medical Research Council. Gene Therapy for Haemophilia A: NCT03001830, UCL 13/0076 2016-000925-38 MR/L013185/1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830 .	A2 - Intervention
435	NCT03002480	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography: NCT03002480, 16-00501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480 .	A1 - Patientenpopulation
436	NCT03003533	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics. A Gene Transfer Study for Hemophilia A: NCT03003533, SPK-8011-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533 .	A2 - Intervention
437	NCT03006965	ClinicalTrials.gov, Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis Shire Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz. Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®: NCT03006965, PK HemoA-SP STH-OCT-2016-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965 .	A5 - Studientyp
438	NCT03009591	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia. Fascial Therapy in Elbow Hemophilic Arthropathy: NCT03009591, HeL-Fascial. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009591 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
439	NCT03020160	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A: NCT03020160, BO39182 2016-001094-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160 .	A2 - Intervention
440	NCT03034044	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe: NCT03034044, B1831086. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044 .	A1 - Patientenpopulation
441	NCT03054389	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews: NCT03054389, 001601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054389 .	A1 - Patientenpopulation
442	NCT03054662	ClinicalTrials.gov, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain World Federation of Hemophilia. Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast: NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054662 .	A2 - Intervention
443	NCT03055611	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B: NCT03055611, Sobi.HAEM89-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611 .	A5 - Studientyp
444	NCT03061201	ClinicalTrials.gov, Sangamo Therapeutics. Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT03061201, SB-525-1603. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201 .	A2 - Intervention
445	NCT03075670	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B: NCT03075670, NN7999-4260 2016-001149-25 U1111-1180-7154. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075670 .	A1 - Patientenpopulation
446	NCT03091751	ClinicalTrials.gov, Grifols Biologicals Inc. Efficacy and Safety of AlphaNine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B: NCT03091751, IG-404-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091751 .	A1 - Patientenpopulation
447	NCT03093480	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate Efficacy of rFVIIIIFc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Participants With Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment (verITI-8 Study): NCT03093480, 997HA402 2017-000373-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
448	NCT03095287	ClinicalTrials.gov, Grifols Therapeutics LLC. Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy: NCT03095287, GBI1406. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287 .	A1 - Patientenpopulation
449	NCT03103542	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum Bioverativ Therapeutics Inc. Study of rFVIII Fc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies: NCT03103542, Sobi.Elocta-003 2017-000065-73. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542 .	A1 - Patientenpopulation
450	NCT03136003	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children Canadian Hemophilia Society St. Michael's Hospital, Toronto Nationwide Children's Hospital. DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03136003, 1000054948. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003 .	A2 - Intervention
451	NCT03154437	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Efficizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437 .	A1 - Patientenpopulation
452	NCT03157154	ClinicalTrials.gov, Nantes University Hospital. Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies: NCT03157154, RC17_0150. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154 .	A2 - Intervention
453	NCT03159663	ClinicalTrials.gov, Assiut University. Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients: NCT03159663, Assiut1987. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663 .	A5 - Studientyp
454	NCT03168685	ClinicalTrials.gov, Healthcare Innovation Technology Lab Bayer. Hemophilia Mobile App Usability Pilot: NCT03168685, Pro00021564. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168685 .	A2 - Intervention
455	NCT03169972	ClinicalTrials.gov, Shire Shire Japan KK. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey: NCT03169972, 261601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972 .	A5 - Studientyp
456	NCT03179748	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Study Investigating Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients: NCT03179748, NN7008-4253 U1111-1171-9845. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748 .	A5 - Studientyp
457	NCT03185897	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia: NCT03185897, 201601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897 .	A2 - Intervention
458	NCT03186677	ClinicalTrials.gov, ISU Abxis Co., Ltd. Catalyst Biosciences. Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients: NCT03186677, ISU304-001/CB2679d. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186677 .	A1 - Patientenpopulation
459	NCT03191799	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT03191799, MO39129 2016-004366-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799 .	
460	NCT03196284	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors: NCT03196284, NN7415-4310 U1111-1179-2925 2016-000510-30 JapicCTI-173681. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284 .	A1 - Patientenpopulation
461	NCT03196297	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors: NCT03196297, NN7415-4255 U1111-1179-3872 2016-000614-29 JapicCTI-173682. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297 .	A2 - Intervention
462	NCT03199794	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice: NCT03199794, 241501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794 .	A1 - Patientenpopulation
463	NCT03204539	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis. INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF: NCT03204539, 988465. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539 .	A1 - Patientenpopulation
464	NCT03205163	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A): NCT03205163, 242HA101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163 .	A2 - Intervention
465	NCT03217032	ClinicalTrials.gov, Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. Gene Modified Stem Cells for Hemophilia A and B: NCT03217032, GIMI-IRB-17007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032 .	A2 - Intervention
466	NCT03237273	ClinicalTrials.gov, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust Pfizer. HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound: NCT03237273, 63143. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237273 .	A2 - Intervention
467	NCT03248141	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns: NCT03248141, B1821056 HEMOBAFS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141 .	A2 - Intervention
468	NCT03264014	ClinicalTrials.gov, University of Pretoria Novo Nordisk A/S Medical Research Council, South Africa. Combining Registry Data in Haemophilia: TARGET H: NCT03264014, UP TARGET H. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264014 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
469	NCT03272568	ClinicalTrials.gov, Emory University Bioverativ Therapeutics Inc. Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers: NCT03272568, IRB00095067. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568 .	A1 - Patientenpopulation
470	NCT03276130	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B: NCT03276130, Sobi.HAEM89-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130 .	A5 - Studientyp
471	NCT03286153	ClinicalTrials.gov, Bloodworks Seattle Children's Hospital Oregon Health and Science University Providence Health & Services. Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing: NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286153 .	A2 - Intervention
472	NCT03287999	ClinicalTrials.gov, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B: NCT03287999, 11296. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999 .	A5 - Studientyp
473	NCT03299699	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia: NCT03299699, 2017-06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299699 .	A2 - Intervention
474	NCT03301376	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort: NCT03301376, 2016-51. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301376 .	A2 - Intervention
475	NCT03307980	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B: NCT03307980, C0371003 SPK-9001-LTFU-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307980 .	A1 - Patientenpopulation
476	NCT03313531	ClinicalTrials.gov, Lund University Shire. Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay: NCT03313531, TGA1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531 .	A2 - Intervention
477	NCT03315455	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Efficizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455 .	A2 - Intervention
478	NCT03327779	ClinicalTrials.gov, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry: NCT03327779, WBDR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779 .	A5 - Studientyp
479	NCT03344003	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate: NCT03344003, WIL-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
480	NCT03358836	ClinicalTrials.gov, Bloodworks CSL Behring. Joint Health Study: NCT03358836, Joint Health Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358836 .	A1 - Patientenpopulation
481	NCT03360149	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Brest. Health Practice of Hemophilia Patient Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children: NCT03360149, ECHANGE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360149 .	A1 - Patientenpopulation
482	NCT03361137	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137 .	A1 - Patientenpopulation
483	NCT03363321	ClinicalTrials.gov, Pfizer. PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia: NCT03363321, B7841003 2017-001255-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363321 .	A2 - Intervention
484	NCT03364998	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product: NCT03364998, 19096 2017-003201-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364998 .	A2 - Intervention
485	NCT03369444	ClinicalTrials.gov, University College, London. A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT): NCT03369444, UCL/15/0552. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369444 .	A1 - Patientenpopulation
486	NCT03370172	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects: NCT03370172, 201501 2015-005576-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172 .	A2 - Intervention
487	NCT03370913	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients: NCT03370913, BMN 270-301 2017-003215-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913 .	A2 - Intervention
488	NCT03372993	ClinicalTrials.gov, AryoGen Pharmed Co. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate Immunogenicity of AryoSeven: NCT03372993, ARY2016-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372993 .	A1 - Patientenpopulation
489	NCT03376516	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT03376516, WIL-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516 .	A5 - Studientyp
490	NCT03379974	ClinicalTrials.gov, Nationwide Children's Hospital The Hospital for Sick Children. Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03379974, IRB17-00290. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974 .	A2 - Intervention
491	NCT03380780	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780 .	
492	NCT03384277	ClinicalTrials.gov, Zhang Lei Qilu Hospital of Shandong University Tianjin First Central Hospital The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University Henan Cancer Hospital Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. Trial of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab: NCT03384277, IHBDH-IIT2017006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384277 .	A1 - Patientenpopulation
493	NCT03392974	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg: NCT03392974, BMN 270-302 2017-003573-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974 .	A2 - Intervention
494	NCT03405337	ClinicalTrials.gov, Bayer. Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies: NCT03405337, 19529. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337 .	A5 - Studientyp
495	NCT03407651	ClinicalTrials.gov, Catalyst Biosciences. Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B: NCT03407651, MAA-201. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651 .	A1 - Patientenpopulation
496	NCT03417102	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors: NCT03417102, EFC14768 2016-001463-36 ALN-AT3SC-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102 .	A1 - Patientenpopulation
497	NCT03417245	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors: NCT03417245, EFC14769 ALN-AT3SC-004 2016-001464-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245 .	A2 - Intervention
498	NCT03430154	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Awareness, Care, and Treatment In Obesity Management of Patients With Hemophilia (ACTION) to Inform Hemophilia Obesity Patient Empowerment (HOPE): NCT03430154, HAEM-4414 U1111-1199-8271. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430154 .	A2 - Intervention
499	NCT03432520	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics. Long-Term Safety and Efficacy of SPK-8011 in Males With Hemophilia A: NCT03432520, SPK-8011-LTFU. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520 .	A2 - Intervention
500	NCT03449342	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Research Study to Look at Side Effects During Regular Injection With Factor VIII Medicine Named Turoctocog Alfa for a 8 Weeks Period: NCT03449342, NN7008-4304 2017-002281-46 U1111-1179-5950. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342 .	A5 - Studientyp
501	NCT03481946	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Study to Assess	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Administration of BAY1093884 in Patients With Severe Hemophilia: NCT03481946, 19592. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481946 .	
502	NCT03485170	ClinicalTrials.gov, Tri-Service General Hospital. PET Imaging of Hemophilic Arthropathy: NCT03485170, 2-106-05-028. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485170 .	A2 - Intervention
503	NCT03489291	ClinicalTrials.gov, uniQure biopharma B.V. Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua: NCT03489291, CT-AMT-061-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489291 .	A1 - Patientenpopulation
504	NCT03507582	ClinicalTrials.gov, Nationwide Children's Hospital. Virtual Reality for Hemophilia: NCT03507582, IRB16-00403. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507582 .	A2 - Intervention
505	NCT03520712	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients With Antibodies Against AAV5: NCT03520712, BMN 270-203 2017-000662-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520712 .	A2 - Intervention
506	NCT03528551	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Research Study Looking at How a Factor VIII Medicine Called Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) Works in People With Haemophilia A: NCT03528551, NN7088-4410 U1111-1202-2780 2017-003788-36 JapicCTI-183952. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528551 .	A5 - Studientyp
507	NCT03529474	ClinicalTrials.gov, Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe Pfizer. Psychology and Physiotherapy Approach of Chronic Pain in Patients With Hemophilia: NCT03529474, 2017/0320. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529474 .	A2 - Intervention
508	NCT03533504	ClinicalTrials.gov, McMaster University. Web Accessible Population Pharmacokinetics Service - Hemophilia: Sources of Variability: NCT03533504, 14-601-D. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533504 .	A2 - Intervention
509	NCT03535090	ClinicalTrials.gov, Piotr Miskiewicz Medical University of Warsaw. Coagulation After Intravenous Methylprednisolone Administration: NCT03535090, IVMPCoagulation. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535090 .	A1 - Patientenpopulation
510	NCT03541811	ClinicalTrials.gov, FH Campus Wien, University of Applied Sciences Medical University of Vienna Shire. Gait Examination in Patients With Hemophilia in Austria: NCT03541811, JOSEPHA Phase 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541811 .	A2 - Intervention
511	NCT03549871	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. A Study of Fitusiran in Severe Hemophilia A and B Patients Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis: NCT03549871, EFC15110 2016-004087-19 ALN-AT3SC-009 U1111-1217-3270. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549871 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
512	NCT03569891	ClinicalTrials.gov, uniQure biopharma B.V. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients: NCT03569891, CT-AMT-061-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891 .	A1 - Patientenpopulation
513	NCT03574922	ClinicalTrials.gov, Hacettepe University. The Effects of Core Stabilization Exercises in Addition to Balance Exercises in Adult Hemophilia Patients on Balance, Quality of Life, Lower Limb Muscle Strength and Functional Level: NCT03574922, KA-17161. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574922 .	A2 - Intervention
514	NCT03587116	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:C≤2%): NCT03587116, C0371004 2017-001271-23 NAB PROTOCOL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587116 .	A1 - Patientenpopulation
515	NCT03588299	ClinicalTrials.gov, Bayer Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Factor VIII Gene Therapy Study in Patients With Hemophilia A: NCT03588299, 19429 2017-000806-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588299 .	A2 - Intervention
516	NCT03588741	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluation of Safety Following Immune Tolerance Induction Treatment With Turoctocog Alfa in Patients With Haemophilia A Following Inhibitor Development in NN7170-4213 Trial: NCT03588741, NN7170-4345 U1111-1187-7323 2016-003821-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588741 .	A1 - Patientenpopulation
517	NCT03596814	ClinicalTrials.gov, Nantes University Hospital. MOTHIF II : THERAPEUTIC MANAGEMENT AND USE OF CLOTTING FACTORS IN HEMOPHILIA A & B IN FRANCE II: NCT03596814, RC17_0288. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596814 .	A5 - Studientyp
518	NCT03597022	ClinicalTrials.gov, Bayer. Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors: NCT03597022, 19580 2017-003324-67. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597022 .	A2 - Intervention
519	NCT03598725	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. Low-dose ITI Strategy for Children in Hemophilia A With High-titer Inhibitor and Poor ITI Risk in China: NCT03598725, BCH-ITI-20180123. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598725 .	A1 - Patientenpopulation
520	NCT03603275	ClinicalTrials.gov, Bayer American Thrombosis and Hemostasis Network. Assessing Physician and Hemophilia A Patient Reasons and Expectations for Switching Treatment to Kovaltry: A Nested Study Within an Existing Registry: NCT03603275, 19866. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603275 .	A5 - Studientyp
521	NCT03615053	ClinicalTrials.gov, McMaster University. Personalized Medicine for Canadians With Hemophilia: NCT03615053, PMCH Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615053 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
522	NCT03619863	ClinicalTrials.gov, American Thrombosis and Hemostasis Network Genentech, Inc. ATHN 7: Hemophilia Natural History Study: NCT03619863, ATHN 7. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619863 .	A5 - Studientyp
523	NCT03622476	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. Pharmacokinetic (PK)Research on Chinese Children of Hemophilia: NCT03622476, BCH-PK-20180630. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622476 .	A2 - Intervention
524	NCT03623295	ClinicalTrials.gov, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam. The Dynamic Interplay Between Bleeding Phenotype and Baseline Factor Level in Moderate and Mild Hemophilia A and B: NCT03623295, NL61564.018.17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623295 .	A2 - Intervention
525	NCT03641703	ClinicalTrials.gov, Freeline Therapeutics. A Study of Haemophilia B Patients Who Have Undergone Gene Therapy: NCT03641703, FLT180a-04. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641703 .	A1 - Patientenpopulation
526	NCT03655340	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France: NCT03655340, Sobi.Alprolix-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655340 .	A1 - Patientenpopulation
527	NCT03660774	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Study of the Impact of Hemophilia and Its Treatment on Brain Development, Thinking and Behaviour in Children With Hemophilia: NCT03660774, HAEM-4436 U1111-1202-3415. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660774 .	A2 - Intervention
528	NCT03695978	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Efficacy, Safety & Utilisation of Nuwiq, Octanate and Wilate in Previously Untreated & Minimally Treated Haemophilia A Patients: NCT03695978, GENA-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695978 .	A1 - Patientenpopulation
529	NCT03700229	ClinicalTrials.gov, Peking Union Medical College Hospital. Study to Evaluate Rituximab and Bortezomib in Patients With Newly Diagnosed Acquired Hemophilia A: NCT03700229, PUMCH-AHA-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700229 .	A1 - Patientenpopulation
530	NCT03734588	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics. Dose-finding Study of SPK-8016 Gene Therapy in Patients With Hemophilia A to Support Evaluation in Individuals With FVIII Inhibitors: NCT03734588, SPK-8016-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734588 .	A2 - Intervention
531	NCT03741881	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer™6): NCT03741881, NN7415-4322 U1111-1182-3359. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741881 .	A2 - Intervention
532	NCT03745924	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Study Following Males With Haemophilia B on Prophylaxis With Refixia/REBINYN: NCT03745924, NN7999-	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		4031 U1111-1165-8657 EUPAS26592. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745924 .	
533	NCT03747653	ClinicalTrials.gov, Kaifeng Pharmaceutical Co., Ltd. Beijing Furen Biomedical Research Institute Co., Ltd. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Recombinant Human Coagulation Factor VIII-Fc Fusion Protein for Injection: NCT03747653, CTR20182090. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747653 .	A2 - Intervention
534	NCT03754790	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: NCT03754790, LTE15174 2018-002880-25 U1111-1210-0018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754790 .	A2 - Intervention
535	NCT03815318	ClinicalTrials.gov, Sinocelltech Ltd. Chinese Academy of Medical Sciences Parexel Q2 Solutions. Evaluation of SCT800 in Prophylaxis Therapy on Previous Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT03815318, SCT800-A 302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815318 .	A5 - Studientyp
536	NCT03818529	ClinicalTrials.gov, American Thrombosis and Hemostasis Network CSL Behring Octapharma Takeda. ATHN 8: PUPs Matter Study: NCT03818529, ATHN 8. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818529 .	A1 - Patientenpopulation
537	NCT03818763	ClinicalTrials.gov, Parameswaran Hari Medical College of Wisconsin. Gene Therapy Trial for Platelet Derived Factor VIII Production in Hemophilia A: NCT03818763, PRO00033763. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818763 .	A2 - Intervention
538	NCT03824522	ClinicalTrials.gov, Shire. A Post Marketing Surveillance Study for ADYNOVATE in South Korea: NCT03824522, 261603. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824522 .	A5 - Studientyp
539	NCT03834727	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University American Thrombosis and Hemostasis Network. Characterizing the Impact and Treatment of Reproductive Tract Bleeding on Women and Post-menarchal Girls With Bleeding Disorders: NCT03834727, 00018857. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834727	A1 - Patientenpopulation
WHO ICTRP			
540	ACTRN12605000224628	WHO ICTRP, University of Sydney. Aerobic Fitness, Strength and Quality of Life in Children with Haemophilia: ACTRN12605000224628. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000224628.aspx .	A2 - Intervention
541	ACTRN12605000764639	WHO ICTRP, Hospital Department of Clinical Haematology, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria. The pharmacokinetics of plasma-derived Factor XIII in children: ACTRN12605000764639. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000764639.aspx .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000764639.aspx .	
542	ACTRN12606000172505	WHO ICTRP, Charities/Societies/Foundations Haemophilia Foundation of Australia. Balance, strength and related falls risk factors in people with haemophilia and other bleeding disorders (PWH), and feasibility of a targeted home exercise program to improve balance: ACTRN12606000172505. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000172505.aspx .	A2 - Intervention
543	ACTRN12614000662662	WHO ICTRP, Individual Dr Anne Powell. Comparison of Contrast Enhanced UltraSound to Magnetic Resonance Imaging for the detection of synovitis in patients with haemophilic arthropathy. A pilot study: ACTRN12614000662662, Nil. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000662662.aspx .	A2 - Intervention
544	ACTRN12615000311550	WHO ICTRP, Hospital Alfred Hospital. Examining the effect of Tranexamic Acid (TXA) on the functional fibrinolysis assay in patients with hereditary bleeding disorder (HBD) compared with healthy controls: ACTRN12615000311550, Nil. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12615000311550.aspx .	A2 - Intervention
545	ACTRN12617000819325	WHO ICTRP, Brien Holden Vision Institute. An evaluation of a new contact lens design against two prototype designs and a commercially-available single vision design: ACTRN12617000819325, None. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000819325.aspx .	A1 - Patientenpopulation
546	ACTRN12617001099314	WHO ICTRP, Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital. Genotype and Adeno-Associated Virus (AAV) Immune Status of Patients with Inherited Blood Diseases (Haemophilia A and B): ACTRN12617001099314, None. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001099314.aspx .	A5 - Studientyp
547	ACTRN12618000717257	WHO ICTRP, Brien Holden Vision Institute. An evaluation of contact lens designs incorporating a novel surface shape to allow clear distance and near vision: ACTRN12618000717257, none. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12618000717257.aspx .	A1 - Patientenpopulation
548	ChiCTR1800017850	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Study for specific innovative diagnosis and treatment techniques for bone pseudotumor in HIV-positive hemophilia A patients: ChiCTR1800017850. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30168 .	A1 - Patientenpopulation
549	ChiCTR1800017872	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Diagnostic and therapeutic features of knee synovitis of HIV positive hemophilia: ChiCTR1800017872. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30179 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
550	ChiCTR1800017899	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Study for specificity diagnosis and treatment of HIV positive hemophilia A patients with gonarthromeningitis: ChiCTR1800017899. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30254 .	A1 - Patientenpopulation
551	ChiCTR1800019483	WHO ICTRP, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College. A Study for Evaluation of the Pharmacokinetics of Recombinant Human Coagulation Factor VIII-Fc Fusion Protein for Injection in Adolescent and Adult Patients With Hemophilia A: ChiCTR1800019483. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=32479 .	A2 - Intervention
552	ChiCTR-DDC-16008749	WHO ICTRP, Shenzhen Children's Hospital ultrasound department Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences ultrasound department. Children with hemophilia arthropathy ultrasound quantitative score of a prospective, multi-center collaborative research: ChiCTR-DDC-16008749. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14765 .	A2 - Intervention
553	ChiCTR-ONC-17011186	WHO ICTRP, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China. The observation of joint function change rule on children with severe hemophilia A in different treatment conditions: ChiCTR-ONC-17011186. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=19018 .	A5 - Studientyp
554	ChiCTR-OPC-16008561	WHO ICTRP, Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital. Etiological classification of hemophilia and study on the efficacy and safety of non-blood product medicine in treating hemophilia treatment: ChiCTR-OPC-16008561. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14440 .	A5 - Studientyp
555	ChiCTR-OPN-16008549	WHO ICTRP, Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital. The principle of hemostasis complementarity and study on the efficacy and safety of non-blood product medicine-xueyou mixture in treating hemophilia: ChiCTR-OPN-16008549. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14350 .	A5 - Studientyp
556	ChiCTR-OPN-16008563	WHO ICTRP, Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital. Study on the efficacy and safety of five in one therapy for graded treatment of haemophilic arthritis and characters of hemophilia arthropathy: ChiCTR-OPN-16008563. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14328 .	A1 - Patientenpopulation
557	ChiCTR-ORC-17010856	WHO ICTRP, Guangzhou Women and Children's Medical Center. Evaluation of joint health status in children hemophilia: ChiCTR-ORC-17010856. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=18478 .	A5 - Studientyp
558	ChiCTR-RRC-17013381	WHO ICTRP, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College. China	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Acquired Hemophilia Registry: ChiCTR-RRC-17013381. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22890 .	
559	CTRI/2009/091/000027	WHO ICTRP, Celestial Biologics Limited. A post marketing study to study the pharmacokinetic parameters of Factor VIII in patients with Haemophilia A: CTRI/2009/091/000027, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=307 .	A5 - Studientyp
560	CTRI/2009/091/001059	WHO ICTRP, Sintesi Research. Research Trial to Study inhibitor development in previously untreated or minimally exposed Children to two different commercially available types of Factor VIII. This is Phase IV open label randomized, Study comparing Plasma derived Factor VIII with Recombinant Factor VIII: CTRI/2009/091/001059, ABB-09-001. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1189 .	A1 - Patientenpopulation
561	CTRI/2010/091/002949	WHO ICTRP, Biogen Idec ltd Innovation House Norden Road Maidenhead Berkshire SL AY United Kingdom. The study is to investigate the safety, pharmacokinetics (the determination of the concentration of the administered drug in blood over time), and efficacy (length of effect and duration of circulating) of recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in previously-treated subjects with hemophilia B: CTRI/2010/091/002949, 998HB102; NCT01027364. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2351 .	A1 - Patientenpopulation
562	CTRI/2011/04/001676	WHO ICTRP, Aptevo Bio Therapeutics LLC. A clinical trial to study the effects of Recombinant Factor IX product IB-1001 in patients with Hemophilia-B: CTRI/2011/04/001676, 2007-005100-41; IB1001-01, Amendment 12.2 dated 20 April 2016; NCT00768287. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2877 .	A1 - Patientenpopulation
563	CTRI/2011/06/001798	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. A clinical trial for dose finding of a new drug, to determine the tolerability and distribution through the patient's body in patients with hemophilia A or B and inhibitors: CTRI/2011/06/001798, 020801; 2009-012589-29; U1111-1119-9530. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2880 .	A1 - Patientenpopulation
564	CTRI/2011/06/001832	WHO ICTRP, Aptevo Bio Therapeutics LLC. A clinical trial to study the effects of IB1001, in previously treated patients children with Hemophilia B: CTRI/2011/06/001832, IB1001-02, Amendment 6.1 dated 20 April 2016; NCT01271868; TBD. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2943 .	A1 - Patientenpopulation
565	CTRI/2011/11/002103	WHO ICTRP, Biogen Idec Ltd Innovation House Norden Road Maidenhead Berkshire United Kingdom SL AY. Study to Evaluate the Safety,	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A: CTRI/2011/11/002103, 997HA301, Ver2, Dated 13 Dec 2010; EUDRA CT No: 2010-020558-33. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3197 .	
566	CTRI/2011/12/002283	WHO ICTRP, Novo Nordisk India Private Ltd. Efficacy and safety of NNC 0078-0000-0007 in patients with congenital haemophilia and inhibitors: CTRI/2011/12/002283, 2010-023803-92; JapicCTI-111595; NCT01392547; NN1731-3562; U1111-1118-2228. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3224 .	A1 - Patientenpopulation
567	CTRI/2012/03/002487	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A: CTRI/2012/03/002487, NCT01178294; OBI-1-301-Amendment 4.0 dated 17 April 2013. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4307 .	A1 - Patientenpopulation
568	CTRI/2012/04/002596	WHO ICTRP, Sintesi Research Srl. A Clinical trial to see the effect of EMOCLOT drug (Kedrion factor VIII concentrate) in 50 previously treated Hemophilia A Children: CTRI/2012/04/002596, KB053 Version 01 dated 19 September 2011. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4435 .	A5 - Studientyp
569	CTRI/2012/05/002708	WHO ICTRP, Biogen Idec United Kingdom. To study the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIX-Fc) in Haemophilia B patients: CTRI/2012/05/002708, NCT01425723. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4480 .	A1 - Patientenpopulation
570	CTRI/2012/07/002772	WHO ICTRP, Biogen Idec Ltd. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII-Fc): CTRI/2012/07/002772, 8HA01EXT. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4479 .	A5 - Studientyp
571	CTRI/2012/08/002877	WHO ICTRP, Baxter Innovation GmbH. A clinical trial to study the effects of an unregistered drug in patients younger than 12 years of age with hemophilia B: CTRI/2012/08/002877, NCT01488994; Protocol 251101 dated 23 August 2011. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4935 .	A1 - Patientenpopulation
572	CTRI/2013/07/003796	WHO ICTRP, Pharmasynthez JSC Russia. A clinical trial to study the effects of two drugs, HemoRel [®] -A Lyophilized for Intravenous Solution and Immunate [®] Lyophilized for Intravenous Solution in patients with Hemophilia A (Congenital Clotting Factor VIII Deficiency) or Acquired Coagulation Factor VIII Deficiency: CTRI/2013/07/003796, FS-	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		GRA01 (Version No.: 3.0, Dated: 01/04/2013). URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6658 .	
573	CTRI/2013/07/003823	WHO ICTRP, Baxter Innovation GmbH. A clinical trial to study the effect of an unregistered drug in Hemophilia B patients: CTRI/2013/07/003823, 2010-022726-33;251001 version2 dated 7 dec 2011. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6606 .	A1 - Patientenpopulation
574	CTRI/2013/09/003958	WHO ICTRP, Octapharma AG. A clinical trial to study Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: CTRI/2013/09/003958, 2012-002554-23;BB-IND 13722;GENA-05, Protocol Version 5.0 dated 01 February 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5646 .	A1 - Patientenpopulation
575	CTRI/2014/03/004494	WHO ICTRP, BAYER AWARD. Low dose Prophylaxis study in children with haemophilia A: CTRI/2014/03/004494, Protocol version 01 dated 01Mar2012. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4985 .	A5 - Studientyp
576	CTRI/2014/07/004749	WHO ICTRP, Sintesi Research. This clinical trial is to study Immune Tolerance Induction, by Factor VIII concentrate containing von Willebrand factor, in severe or moderate haemophilia A patients with inhibitors: CTRI/2014/07/004749, FCG-CNS- 001 (Version 2.0 dated 03-July-2013). URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7949 .	A1 - Patientenpopulation
577	CTRI/2014/12/005277	WHO ICTRP, Jawaharlal Institute of Post Graduate Medical Education and Research. A study to assess whether factor VIII given once a week will prevent major bleeds in severe hemophilia A: CTRI/2014/12/005277, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8789 .	A5 - Studientyp
578	CTRI/2014/12/005330	WHO ICTRP, Hemophilia Federation of India. A clinical investigation of the efficacy of splinting by a trained family member as compared to standard treatment on maintaining knee movement following knee bleeds in patients with hemophilia: CTRI/2014/12/005330, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=10290 .	A2 - Intervention
579	CTRI/2015/11/006373	WHO ICTRP, Octapharma Pharmazeutika ProduktionsgesmbH. To study the long term effect of Human-cl rhFVIII (a highly purified blood clotting Factor VIII) in subjects who completed previous study Gena-05 (a study evaluating the effect of Human-cl rhFVIII in Patients with Severe Haemophilia A i.e. a rare bleeding disorder): CTRI/2015/11/006373, Gena-15, Version 02 dated 23 April 2018. URL:	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12386 .	
580	CTRI/2017/04/008336	WHO ICTRP, Spectrum Clinical Research Pvt Ltd. Clinical Study of Plasma-Derived Factor VIII/VWF in Subjects with Congenital Hemophilia A and Inhibitors: CTRI/2017/04/008336, 2015-005524-26;GBI1406 Amendment 2, Version 3.0-IND-1 dated 20 Dec 2016. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16166 .	A1 - Patientenpopulation
581	CTRI/2017/10/009966	WHO ICTRP, Dr Anupam Dutta. To observe Haemophilia patients for control of external bleeding by using VELSEAL-T: CTRI/2017/10/009966, AMC/P01-2017/CT/VT V1.0, Date-04/04/2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20483 .	A2 - Intervention
582	CTRI/2017/11/010392	WHO ICTRP, Hema chandran R. Chandrans medicine for dengue fever: CTRI/2017/11/010392, IYTF/2017/10/006. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20729 .	A1 - Patientenpopulation
583	CTRI/2018/02/011719	WHO ICTRP, Novo Nordisk India Private Ltd. Safety of turoctocog alfa in previously treated Indian patients for treatment of moderate or severe bleeding episodes in Haemophilia A: CTRI/2018/02/011719, NN7008-4304, ver 2.0 dated 13 Jun 2017;U1111-1179-5950. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20449 .	A5 - Studientyp
584	CTRI/2018/02/011729	WHO ICTRP, Manipal hemophilia society. Effectiveness of Hemophilia Education Program) on quality of life and clinical outcomes of children and young people with hemophilia: CTRI/2018/02/011729, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22568 .	A2 - Intervention
585	CTRI/2018/03/012421	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to study the safety and tolerability of prophylactic Emicizumab in Hemophilia A patients: CTRI/2018/03/012421, MO39129_Protocol Version 2.0 dated 02 Jun 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751 .	A1 - Patientenpopulation
586	CTRI/2018/05/013732	WHO ICTRP, Dr Swati G Naidu. Efficacy of two professionally applied desensitizing agent: CTRI/2018/05/013732, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24645 .	A1 - Patientenpopulation
587	CTRI/2018/05/013790	WHO ICTRP, Dr Savita Rangarajan. Clinical study for HemoRel-AA® in Hemophilia A patients: CTRI/2018/05/013790, RLS/PMS/2017/02; Version 1.0, Dated: 24 Nov 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21979 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
588	CTRI/2018/05/013903	WHO ICTRP, Samuel Raj. A clinical trial to study the effects of three desensitizing agents in relieving dentine hypersensitivity: CTRI/2018/05/013903, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7001 .	A1 - Patientenpopulation
589	CTRI/2018/06/014682	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals Inc. A Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: CTRI/2018/06/014682, ALN-AT3SC-003, Amendment 1 dated 09 November 2017; NCT03417102. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25661 .	A1 - Patientenpopulation
590	CTRI/2018/07/014698	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals Inc. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: CTRI/2018/07/014698, ALN-AT3SC-004 Amendment 1 dated 16 November 2017; NCT03417245. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25662 .	A2 - Intervention
591	CTRI/2018/07/014754	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A Post-marketing study receiving RIXUBIS as on-demand or Prophylaxis under standard clinical practice in patients with Hemophilia B: CTRI/2018/07/014754, 251602 Version 2.0 dated 27 Sep 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26643 .	A1 - Patientenpopulation
592	CTRI/2018/08/015235	WHO ICTRP, Intramural research grant from UCMS. Prophylactic Therapy in Hemophilia: CTRI/2018/08/015235, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26680 .	A3 - Brückenkompator
593	CTRI/2018/08/015268	WHO ICTRP, Bayer Consumer Care AG. Assessment of self reported physical symptoms, stress and anxiety social support, coping strategies among women carrier for hemophilia: CTRI/2018/08/015268, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=27676 .	A1 - Patientenpopulation
594	CTRI/2018/12/016567	WHO ICTRP, HEMA SHANKAR. Awareness and attitude regarding sperm and ovum donation among married individuals: CTRI/2018/12/016567, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=29631 .	A5 - Studientyp
595	DRKS00000556	WHO ICTRP, Shire Deutschland GmbH. ADVATE / ADYNOVI Hemophilia A Outcome Database: DRKS00000556, 260/09. URL: http://www.drks.de/DRKS00000556 .	A5 - Studientyp
596	DRKS00010176	WHO ICTRP, Goethe Universitätsklinikum. Evaluation of clinical and functional parameters in patients with Hemophilia aged above 60 years:	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		DRKS00010176, 56/16. URL: http://www.drks.de/DRKS00010176 .	
597	DRKS00012529	WHO ICTRP, Universitätsklinikum BonnKlinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie. Preoperative risk factors in joint replacement surgery - A prospective risk calculating model to estimate postoperative medical complications and IMC/ICU transmission: DRKS00012529. URL: http://www.drks.de/DRKS00012529 .	A5 - Studientyp
598	DRKS00012899	WHO ICTRP, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebocontrolled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betaine: DRKS00012899, 2012-001039-30;393/12. URL: http://www.drks.de/DRKS00012899 .	A2 - Intervention
599	DRKS00014357	WHO ICTRP, Diagnostica STAGO SAS. In vitro determination of optimal dose of factor substitution treatment in haemophilia patients using thrombin generation on ST Genesia: DRKS00014357, 47/18. URL: http://www.drks.de/DRKS00014357 .	A2 - Intervention
600	DRKS00015072	WHO ICTRP, Kinderintensivstation, Abt. Päd. HämostaseologieKinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital. Prevalenz of Factor XIII deficiency in burn injuries: DRKS00015072, 17-498. URL: http://www.drks.de/DRKS00015072 .	A1 - Patientenpopulation
601	DRKS00015079	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A prospective, non-interventional study to investigate the effectiveness of a recombinant fusion protein linking coagulation Factor IX with recombinant albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B: DRKS00015079, 394/16. URL: http://www.drks.de/DRKS00015079 .	A1 - Patientenpopulation
602	EUCTR2004-000219-24-GB	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals. A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy - N/A: EUCR2004-000219-24-GB, 3082A-101342;N/A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000219-24 .	A1 - Patientenpopulation
603	EUCTR2004-001623-38-AT	WHO ICTRP, Baxter AG. Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients with Hemophilia A - PUP Study: EUCR2004-001623-38-AT, 060103. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001623-38 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
604	EUCTR2004-002648-88-GB	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals. In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX) - Basophil Clinical Study: EUCTR2004-002648-88-GB, 3090A-101795;N/A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002648-88 .	A1 - Patientenpopulation
605	EUCTR2004-003727-12-DE	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs. A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) - Refacto/Advate PK switch: EUCTR2004-003727-12-DE, 3082A-101711. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003727-12 .	A2 - Intervention
606	EUCTR2005-000347-29-GB	WHO ICTRP, Baxter AG. ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A - Advate Prophylaxis Phase IV: EUCTR2005-000347-29-GB, 060201;not available. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000347-29 .	A3 - Brückenkomparator
607	EUCTR2005-000720-16-HU	WHO ICTRP, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients with Hemophilia A: EUCTR2005-000720-16-HU, 3082B2-310-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000720-16 .	A3 - Brückenkomparator
608	EUCTR2005-000891-42-DK	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recombinant factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in haemophilia patients in a non-bleeding state: EUCTR2005-000891-42-DK, NN1731-1668. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000891-42 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
609	EUCTR2005-001579-37-SE	WHO ICTRP, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development. An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery - Study 311: EUCTR2005-001579-37-SE, 3082B2-311-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001579-37 .	A1 - Patientenpopulation
610	EUCTR2005-002757-45-GB	WHO ICTRP, Bayer HealthCare LLC/Biological Products. A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment: EUCTR2005-002757-45-GB, 11859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002757-45 .	A5 - Studientyp
611	EUCTR2005-004435-22-CZ	WHO ICTRP, Octapharma AG. INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEAMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE - AVI-40-3: EUCTR2005-004435-22-CZ, AVI-40-3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004435-22 .	A1 - Patientenpopulation
612	EUCTR2005-005103-41-DK	WHO ICTRP, Anne Mette Hvas. Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid: EUCTR2005-005103-41-DK, 8200. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005103-41 .	A5 - Studientyp
613	EUCTR2005-005246-40-HU	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs. A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe Hemophilia B: EUCTR2005-005246-40-HU, 3090A1-400-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005246-40 .	A1 - Patientenpopulation
614	EUCTR2005-005697-71-AT	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. The main goal of the study is to compare the safety and effectiveness of administering ADVATE using either continuous infusion or single, large dose infusions during and post surgery for patients requiring major orthopedic surgery: EUCTR2005-005697-71-AT, 060402;NCT00357656. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005697-71 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
615	EUCTR2005-005711-17-GB	WHO ICTRP, St. Jude Children's Research Hospital. A study to test the safety of giving a normal factor IX gene using an inactivated virus in patients with haemophilia B (a blood clotting disorder): EUCTR2005-005711-17-GB, AGT4HB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17 .	A1 - Patientenpopulation
616	EUCTR2005-006186-14-IT	WHO ICTRP, KEDRION. Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previously Treated Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients - FIX PK/PD: EUCTR2005-006186-14-IT, KB037. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14 .	A1 - Patientenpopulation
617	EUCTR2006-002635-24-PL	WHO ICTRP, Grifols Biological Inc. A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEN IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A: EUCTR2006-002635-24-PL, GBI04-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002635-24 .	A5 - Studientyp
618	EUCTR2006-003148-51-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - F13CD-1725: EUCTR2006-003148-51-GB, F13CD-1725. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003148-51 .	A5 - Studientyp
619	EUCTR2006-004458-26-NL	WHO ICTRP, Bayer Healthcare LLC. Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to once-a-week prophylaxis treatment and to on-demand treatment with rFVIII-FS reconstituted with water for injection in previously treated patients with severe hemophilia A: EUCTR2006-004458-26-NL, 12332. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004458-26 .	A6 - Studiendauer
620	EUCTR2006-004879-35-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital haemophilia patients with inhibitors. Trial phase: 2: EUCTR2006-004879-35-GB, NN1731-1804. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004879-35 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		35.	
621	EUCTR2007-003718-32-DE	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A: EUCTR2007-003718-32-DE, BAY79-4980/12781. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003718-32 .	A3 - Brückenkomparator
622	EUCTR2007-003718-32-FR	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A: EUCTR2007-003718-32-FR, BAY 79-4980 / 12781;2007-003718-32-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003718-32 .	A3 - Brückenkomparator
623	EUCTR2007-004017-33-FR	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals France. Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX: EUCTR2007-004017-33-FR, 3090X1-4405. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004017-33 .	A1 - Patientenpopulation
624	EUCTR2007-004834-18-DE	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY - Advate rAHF-PFM versus Recombinate rAHF: EUCTR2007-004834-18-DE, 060601. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004834-18 .	A2 - Intervention
625	EUCTR2008-001104-23-BG	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A: EUCTR2008-001104-23-BG, CSLCT-BIO-07-47. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001104-23 .	A3 - Brückenkomparator
626	EUCTR2008-001563-11-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: EUCTR2008-001563-11-DE, GENA-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001563-11 .	
627	EUCTR2008-002037-67-BG	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B): EUCTR2008-002037-67-BG, IG404/1. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002037-67 .	A1 - Patientenpopulation
628	EUCTR2008-003855-65-FR	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor - FEIBA NF Prophylaxis Study: EUCTR2008-003855-65-FR, 090701. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65 .	A1 - Patientenpopulation
629	EUCTR2008-006424-54-SE	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients with Inhibitors: EUCTR2008-006424-54-SE, NN7128-1907. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006424-54 .	A1 - Patientenpopulation
630	EUCTR2008-006465-85-IT	WHO ICTRP, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI. Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated. - ND: EUCTR2008-006465-85-IT, BENEFIX. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006465-85 .	A1 - Patientenpopulation
631	EUCTR2008-007016-15-IT	WHO ICTRP, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITH OR WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.NAÏVE: EUCTR2008-007016-15-IT, RES.I.ST. NAÏVE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007016-15 .	
632	EUCTR2008-007019-33-IT	WHO ICTRP, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.EXPERIENCED: EUCTR2008-007019-33-IT, RES.I.ST. EXPERIENCED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007019-33 .	A1 - Patientenpopulation
633	EUCTR2008-007347-13-BG	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated patients with severe hemophilia A: a Phase IV, open-label, prospective, randomized, controlled, crossover, multiple center study - Advate 3000: EUCTR2008-007347-13-BG, 060801. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007347-13 .	A2 - Intervention
634	EUCTR2008-007883-41-FI	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - Mentor TM 2: EUCTR2008-007883-41-FI, F13CD-3720(Mentor TM 2). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007883-41 .	A5 - Studientyp
635	EUCTR2008-007997-39-DE	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. The main purpose of this study is to gather information regarding the safety of ReFacto AF, and how well it works (effectiveness) in male patients with severe Hemophilia A =12 years of age: EUCTR2008-007997-39-DE, B1831004(3082B2-4432-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007997-39 .	A5 - Studientyp
636	EUCTR2008-008378-29-FR	WHO ICTRP, CHU de Saint-Etienne. A survey on the success of inhibitor elimination using	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction - OBSITI: EUCR2008-008378-29-FR, 0808128. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008378-29 .	
637	EUCR2008-008436-93-DE	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. The main purpose of this study is to gather information regarding the safety of ReFacto AF, and how well it works (effectiveness) in very young children with severe Hemophilia A under the age of 6: EUCR2008-008436-93-DE, B1831006(3082B2-4434-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008436-93 .	A5 - Studientyp
638	EUCR2009-010147-14-DE	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy - MRI: EUCR2009-010147-14-DE, Bay 14-2222/12948. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010147-14 .	A2 - Intervention
639	EUCR2009-010172-21-ES	WHO ICTRP, Elena Santagostino. An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inhibidores - ENJOIH 01: EUCR2009-010172-21-ES, ENJOIH01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010172-21 .	A1 - Patientenpopulation
640	EUCR2009-011055-43-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. The main purpose of this study is to investigate the efficacy and safety of human-cl rhFVIII during prophylaxis but also if the patient needs treatment of spontaneous or traumatic bleeding episodes, and prior to and during or after surgery: EUCR2009-011055-43-DE, GENA-08;NCT01125813. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43 .	A5 - Studientyp
641	EUCR2009-011145-18-GB	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory Ltd. A study for people with severe and moderate coagulation factor X deficiency, to assess the effectiveness and safety of a high purity factor X concentrate, and how it is handled by the body: EUCR2009-011145-18-GB, TEN01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011145-18 .	A1 - Patientenpopulation
642	EUCR2009-012150-20-CZ	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973); EUCTR2009-012150-20-CZ, BAY81-8973/14319. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012150-20 .	
643	EUCTR2009-013227-28-FR	WHO ICTRP, LFB BIOTECHNOLOGIES. A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (FVIII:C<1%) Haemophilia A: EUCTR2009-013227-28-FR, F8VR-0624. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013227-28 .	A3 - Brückenkompator
644	EUCTR2009-014295-21-SE	WHO ICTRP, Biogen Idec Hemophilia Inc. A clinical study involving people with severe haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIXFc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCTR2009-014295-21-SE, 998HB102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21 .	A1 - Patientenpopulation
645	EUCTR2009-016029-32-IT	WHO ICTRP, STRUTTURA SEMPLICE GESTIONE-ORG.-FUNZ. HUB EMOFILIA. MECHANISM OF ACTION AND EFFICACY OF AN ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN BASED ON MODULATION OF IMMUNE RESPONSES: A NEW CHANCE FOR HAEMOPHILIA PATIENTS WITH REFRACTORY INHIBITORS ? - ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN: EUCTR2009-016029-32-IT, ITI-CE-PR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016029-32 .	A1 - Patientenpopulation
646	EUCTR2009-016719-39-CZ	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. IMMUNINE - A Clinical Study with IMMUNINE (A Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated) in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B Who are Planned to Enter the BAX 326 Study (250901, Investigating a new Factor IX Product): EUCTR2009-016719-39-CZ, 050901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39 .	A1 - Patientenpopulation
647	EUCTR2009-016720-31-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. BAX326 (recombinant factor Nine): A phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B: EUCR2009-016720-31-GB, 250901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31 .	
648	EUCR2010-018477-38-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: EUCR2010-018477-38-DE, CSL654_2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38 .	A1 - Patientenpopulation
649	EUCR2010-018644-14-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII: EUCR2010-018644-14-DE, GENA-03. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14 .	A5 - Studientyp
650	EUCR2010-020113-85-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. This is a clinical study to investigate how well Biostate works in treatment of male patients below the age of 12 years who have a clotting factor deficiency that is aggravated by the development of antibodies. The antibodies are directed against the clotting factor that is given for replacement therapy and usually make therapy unsuccessful. The treatment used in this study is called immune tolerance therapy: EUCR2010-020113-85-DE, CSLCT-BIO-I0-67. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020113-85 .	A1 - Patientenpopulation
651	EUCR2010-020224-22-FR	WHO ICTRP, PTC Therapeutics, Inc. A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B: EUCR2010-020224-22-FR, PTC124-GD-011-HEM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22 .	A2 - Intervention
652	EUCR2010-020558-33-GB	WHO ICTRP, Biogen Idec Hemophilia, Inc. A clinical study involving people with severe haemophilia A to look at how safe an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIII Fc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCR2010-020558-33-GB, 997HA301;2010-020558-33-SE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020558-33 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
653	EUCTR2010-021781-29-HU	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy - LEOPOLD-KIDS: EUCTR2010-021781-29-HU, BAY81-8973/13400. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021781-29 .	A5 - Studientyp
654	EUCTR2010-023069-24-FR	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm™2: EUCTR2010-023069-24-FR, NN7999-3747. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24 .	A1 - Patientenpopulation
655	EUCTR2010-023070-40-FR	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm™3: EUCTR2010-023070-40-FR, NN7999-3773. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40 .	A1 - Patientenpopulation
656	EUCTR2010-023072-17-FR	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigm™4: EUCTR2010-023072-17-FR, NN7999-3775. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17 .	A1 - Patientenpopulation
657	EUCTR2010-023242-69-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01: EUCTR2010-023242-69-DE, GENA-11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023242-69 .	A5 - Studientyp
658	EUCTR2010-023666-46-PL	WHO ICTRP, LFB BIOTECHNOLOGIES. A STUDY ON FACTOR VIII CONCENTRATE USED BY CONTINUOUS INFUSION IN PATIENTS WITH INHERITED FACTOR VIII DEFICIENCY DURING SURGERY: EUCTR2010-023666-46-PL, F8VR-1006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023666-46 .	A1 - Patientenpopulation
659	EUCTR2010-023803-92-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients born with Haemophilia and having Inhibitors: EUCTR2010-023803-92-GB, NN1731-3562. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92-GB .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92 .	
660	EUCTR2010-023921-39-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A: EUCTR2010-023921-39-GB, NN7008-3893. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023921-39 .	A2 - Intervention
661	EUCTR2011-000323-33-DE	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A Phase 2/ 3 trial to evaluate the efficacy and safety of BAY86-6150: EUCTR2011-000323-33-DE, BAY86-6150,IMPACT15534. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000323-33 .	A1 - Patientenpopulation
662	EUCTR2011-000410-18-AT	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Clinical study to find out whether regular infusions of ADVATE in the absence of immunological danger signals (eg. tissue damage/viral or bacterial infections) reduces the possibility of inhibitor in PUPs with hemophilia A: EUCTR2011-000410-18-AT, 061002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000410-18 .	A1 - Patientenpopulation
663	EUCTR2011-000413-39-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (recombinant factor Nine): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe level Hemophilia B undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: EUCTR2011-000413-39-GB, 251002;251002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39 .	A1 - Patientenpopulation
664	EUCTR2011-001033-16-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and efficacy of NNC 0155-0000-0004 in prevention and treatment of bleeds in previously untreated children with Haemophilia A: EUCTR2011-001033-16-GB, NN7008-3809. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001033-16 .	A1 - Patientenpopulation
665	EUCTR2011-001142-15-NL	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A: EUCTR2011-001142-15-NL, NN7088-3859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
666	EUCTR2011-001144-30-NL	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A: EUCTR2011-001144-30-NL, NN7088-3860. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30 .	A1 - Patientenpopulation
667	EUCTR2011-001785-17-GB	WHO ICTRP, Octapharma AG. Follow-Up study in Previously Treated Children to investigate a new FVIII concentrate: EUCTR2011-001785-17-GB, GENA-13;UK Amendment 01 dated 19/08/2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001785-17 .	A5 - Studientyp
668	EUCTR2011-001899-18-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Study of a new factor VIII replacement for patients with congenital hemophilia A: EUCTR2011-001899-18-GB, OBI-1-302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001899-18 .	A1 - Patientenpopulation
669	EUCTR2011-002393-23-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A study of the safety and effectiveness of a new treatment from human blood source that replaces the missing clotting factor VIII, including determination of drug level in hemophilia A patients: EUCTR2011-002393-23-DE, CSL627_1001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23 .	A5 - Studientyp
670	EUCTR2011-002415-28-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Patients with Hemophilia B: EUCTR2011-002415-28-DE, CSL654_3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002415-28 .	A1 - Patientenpopulation
671	EUCTR2011-002437-19-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (Recombinant factor nine): A clinical study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity in previously treated pediatric patients with severe or moderately severe hemophilia B: EUCTR2011-002437-19-GB, 251101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19 .	A1 - Patientenpopulation
672	EUCTR2011-006032-23-AT	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A safety and Efficacy Study of a recombinant Factor IX in pediatric patients with severe Hemophilia B: EUCTR2011-006032-23-AT, CSL654_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23 .	A1 - Patientenpopulation
673	EUCTR2012-001039-30-DE	WHO ICTRP, Hospital of Goethe-Universitiy. Betain and haemophilia A: EUCTR2012-001039-30-DE,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		BetHäm2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001039-30 .	
674	EUCTR2012-001309-26-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. Study of recombinant factor VIIa fusion protein (rVIIa-FP, CSL689) for on-demand treatment of bleeding episodes in patients with hemophilia A or B with inhibitors: EUCTR2012-001309-26-DE, CSL689_2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001309-26 .	A1 - Patientenpopulation
675	EUCTR2012-001336-65-HU	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. Pharmacokinetic, efficacy, and safety study of recombinant factor VIII single chain (rVIII-SingleChain) in children with severe hemophilia A: EUCTR2012-001336-65-HU, CSL627_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001336-65 .	A5 - Studientyp
676	EUCTR2012-001445-40-GB	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. To determine the safety, effectiveness, and effect on the body of GreenGene F in previously treated patients 12 years of age or older who have severe Hemophilia A: EUCTR2012-001445-40-GB, GreenGeneF_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001445-40 .	A2 - Intervention
677	EUCTR2012-001669-34-AT	WHO ICTRP, Med. Univ. Wien, Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie. Genetic Influence on the distribution of Factor VIII in the patient's blood with bleeding disorder: EUCTR2012-001669-34-AT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001669-34 .	A5 - Studientyp
678	EUCTR2012-005489-37-DE	WHO ICTRP, Erasmus MC. Study of Pharmacokinetic-guided dosing of clotting factor in Hemophilia: EUCTR2013-000909-24-NL, 201302-OPTICLOT;4121. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24 .	A1 - Patientenpopulation
679	EUCTR2013-000909-24-NL	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A study for safety and effectiveness of blood clotting factor VIII (Bax 855) for patients with blood clotting disorder called Hemophilia A, undergoing surgeries: EUCTR2013-001359-11-GB, 261204. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11 .	A2 - Intervention
680	EUCTR2013-001359-11-GB	WHO ICTRP, Octapharma AG. A study of the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A:	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		EUCTR2013-001556-35-GB, GENA-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001556-35 .	
681	EUCTR2013-001556-35-GB	WHO ICTRP, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Inhibitor study in patient with hemophilia never treated in the past: EUCTR2013-002686-19-IT, HIPS-2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002686-19 .	A5 - Studientyp
682	EUCTR2013-002686-19-IT	WHO ICTRP, Biogen Idec Research Ltd. A clinical study involving people with severe haemophilia A to look at how two different strengths of an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIIIc) are processed by the body and how safe it is to take: EUCTR2013-003013-18-GB, 997HA307. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003013-18 .	A1 - Patientenpopulation
683	EUCTR2013-003013-18-GB	WHO ICTRP, St. James' Hospital. To compare the effectiveness of standard weight based dosing of Factor VIII prophylaxis against regimens using an individual's own rate of Factor VIII clearance in adult patients with severe Factor VIII deficiency (Haemophilia A): EUCTR2013-003240-23-IE, 967908487. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003240-23 .	A5 - Studientyp
684	EUCTR2013-003240-23-IE	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. A clinical study involving previously untreated patients with haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIXFc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCTR2013-003629-27-IE, 998HB303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27 .	A5 - Studientyp
685	EUCTR2013-003629-27-IE	WHO ICTRP, Cangene Europe Limited. Study of a new medicinal product, IB1001, to treat patients with severe hemophilia B: EUCTR2013-003742-16-GB, IB1001-04. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003742-16 .	A1 - Patientenpopulation
686	EUCTR2013-003742-16-GB	WHO ICTRP, Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH,. Study to collect data to further monitor whether the treatment triggers an immune reaction (i.e. development of antibodies, so called "inhibitors" directed against factor 8), to further investigate how well Human-cl rhFVIII prevents and stops bleeding episodes, and to monitor if it is safe and well tolerated in the treatment on a long-term basis: EUCTR2013-003997-28-GB, GENA-15. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28 .	
687	EUCTR2013-003997-28-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A: EUCTR2013-004025-88-DE, NN7088-3908. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004025-88 .	A5 - Studientyp
688	EUCTR2013-004025-88-DE	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. A Safety and Efficacy study of GreenGene™ F in Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A who have previously completed another study with GreenGene™ F: EUCTR2013-004383-62-GB, GreenGene™F_E_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004383-62 .	A1 - Patientenpopulation
689	EUCTR2013-004383-62-GB	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. A clinical study involving previously untreated patients with haemophilia A to look at how safe an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIII Fc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCTR2013-005512-10-GB, 997HA306. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005512-10 .	A2 - Intervention
690	EUCTR2013-005512-10-GB	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. A phase I/II trial investigating a gene therapy (AAV-hFIX) for the first time in humans, in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate its safety and identify side effects, and secondly evaluate if it is effective: EUCTR2013-005579-42-DK, CT-AMT-060-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005579-42 .	A1 - Patientenpopulation
691	EUCTR2013-005579-42-DK	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. A study of the pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX-855 Administered for Prevention of Bleeding in Previously Treated Pediatric Patients with Severe Hemophilia A (a blood clotting disorder): EUCTR2014-000742-30-LT, 261202;NCT02210091. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30 .	A1 - Patientenpopulation
692	EUCTR2014-000742-30-LT	WHO ICTRP, Erasmus University Medical Center. Combination treatment with DDAVP and factor VIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A: EUCTR2014-005435-14-NL, 104616. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005435-14 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
693	EUCTR2014-005435-14-NL	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A study of the Safety and Effectiveness of Pegylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) in Prevention of Bleeding in Patients with Severe Hemophilia A (a blood clotting disorder) using two different dosing schedules to target different levels of BAX855 in the blood: EUCTR2014-005477-37-GB, 261303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37 .	A2 - Intervention
694	EUCTR2014-005477-37-GB	WHO ICTRP, Genzyme Corporation. An Extension Study in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC: EUCTR2015-001395-21-GB, ALN-AT3SC-002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001395-21 .	A3 - Brückenkomparator
695	EUCTR2015-001395-21-GB	WHO ICTRP, Dimension Therapeutics, Inc. An early-phase clinical study of a virus that transfers the gene for human coagulation factor IX in adults with moderate/severe to severe inherited coagulations defects: EUCTR2015-001486-67-BG, 101HEMB01;16543. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001486-67 .	A2 - Intervention
696	EUCTR2015-001486-67-BG	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A study of safety, effect on the immune system and blood clotting of BAX855 (factor VIII of blood clotting) in pediatric patients who have not received treatment for their severe hemophilia A: EUCTR2015-002136-40-BG, 261203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40 .	A1 - Patientenpopulation
697	EUCTR2015-002136-40-BG	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic EMICIZUMAB versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884;NCT02622321. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 .	A1 - Patientenpopulation
698	EUCTR2015-002866-21-DE	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from two different production processes in patients with severe haemophilia A: EUCTR2015-005327-63-NL, NN7088-4033. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005327-63 .	A1 - Patientenpopulation
699	EUCTR2015-005327-63-NL	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A Study of the Efficacy and Safety of Drug BAX 802 in	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: EUCTR2015-005521-39-GB, 241502. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39 .	
700	EUCTR2015-005521-39-GB	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. This is a multicenter, multinational, prospective, single-arm, nonrandomized, open-label study of approximately 25 male subjects with congenital hemophilia A with FVIII inhibitors who will receive their first (primary) ITI treatment with Alphanate. The study will be conducted at approximately 20 study centers: EUCTR2015-005524-26-ES, GBI1406;016703. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005524-26 .	A1 - Patientenpopulation
701	EUCTR2015-005524-26-ES	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Effectiveness and Safety of Prophylactic Efficizumab Versus no Prophylaxis in Haemophilia A Patients Without Inhibitors: EUCTR2016-000072-17-GB, BH30071;NCT02847637. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17 .	A1 - Patientenpopulation
702	EUCTR2016-000072-17-GB	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Efficizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors: EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21 .	A2 - Intervention
703	EUCTR2016-000073-21-ES	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors: EUCTR2016-000510-30-SE, NN7415-4310. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30 .	A1 - Patientenpopulation
704	EUCTR2016-000510-30-SE	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: EUCTR2016-000614-29-SE, NN7415-4255. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29 .	A1 - Patientenpopulation
705	EUCTR2016-000614-29-SE	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Efficizumab in Patients with Hemophilia A: EUCTR2016-001094-33-ES,	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		BO39182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33 .	
706	EUCTR2016-001094-33-ES	WHO ICTRP, Genzyme Corporation. A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors: EUCTR2016-001463-36-BG, EFC14768. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A2 - Intervention
707	EUCTR2016-001463-36-BG	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors: EUCTR2016-001463-36-ES, ALN-AT3SC-003;2016-001463-36-BG. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A1 - Patientenpopulation
708	EUCTR2016-001463-36-HU	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors: EUCTR2016-001463-36-HU, ALN-AT3SC-003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A1 - Patientenpopulation
709	EUCTR2016-001464-11-BG	WHO ICTRP, Genzyme Corporation. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients without inhibitors: EUCTR2016-001464-11-BG, EFC14769;2016-001464-11-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
710	EUCTR2016-001464-11-HU	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients without inhibitors: EUCTR2016-001464-11-HU, ALN-AT3SC-004;2016-001464-11-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
711	EUCTR2016-001464-11-IE	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients without inhibitors: EUCTR2016-001464-11-IE, ALN-AT3SC-004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
712	EUCTR2016-001875-57-NL	WHO ICTRP, Erasmus University Medical Center Rotterdam. Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions: EUCTR2016-001875-57-NL, 106524. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001875-57 .	A1 - Patientenpopulation
713	EUCTR2016-001885-27-PL	WHO ICTRP, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTIPLE DOSE STUDY TO	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: EUCTR2016-001885-27-PL, B7841002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27 .	
714	EUCTR2016-002510-50-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A low-interventional Multicentre Post-Authorisation Safety Study for Voncento/Biostate/Aleviate for Routine Prophylaxis, Treatment of Bleeding Events and/or Surgery in Male Subjects with Haemophilia A: EUCTR2016-002510-50-DE, Biostate_4001;EUPAS19806. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002510-50 .	A5 - Studientyp
715	EUCTR2016-003681-34-BG	WHO ICTRP, Octapharma AG. Study to Investigate the product Wilate in Patients with Severe Hemophilia A: EUCTR2016-003681-34-BG, WIL-27;2016-003681-34-HU. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003681-34 .	A5 - Studientyp
716	EUCTR2016-003821-40-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial: EUCTR2016-003821-40-GB, NN7170-4345. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003821-40 .	A1 - Patientenpopulation
717	EUCTR2016-004087-19-ES	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing agent prophylaxis: EUCTR2016-004087-19-ES, ALN-AT3SC-009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19 .	A1 - Patientenpopulation
718	EUCTR2016-004087-19-IE	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients previously receiving bypassing agent prophylaxis: EUCTR2016-004087-19-IE, ALN-AT3SC-009;2016-004087-19-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19 .	A1 - Patientenpopulation
719	EUCTR2016-004366-25-PT	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: EUCTR2016-004366-25-PT,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		MO39129. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25 .	
720	EUCTR2017-001255-31-PL	WHO ICTRP, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: EUCTR2017-001255-31-PL, B7841003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31 .	A2 - Intervention
721	EUCTR2017-003324-67-AT	WHO ICTRP, Bayer AG. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors: EUCTR2017-003324-67-AT, 19580. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67 .	A2 - Intervention
722	EUCTR2017-003788-36-LT	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A research study looking at how a factor VIII medicine called turoctocog alfa pegol (N8-GP) works in people with haemophilia A: EUCTR2017-003788-36-LT, NN7088-4410. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36 .	A5 - Studientyp
723	EUCTR2017-003902-42-IT	WHO ICTRP, Consorzio Futuro in Ricerca. Relationship between coagulation factor IX (FIX) genotype and plasma persistence (pharmacokinetics) of recombinant FIX (Nonacog alfa), administered for replacement therapy, in hemophilia B patients: EUCTR2017-003902-42-IT, GePKHIS. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003902-42 .	A1 - Patientenpopulation
724	EUCTR2017-004305-40-DK	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile: EUCTR2017-004305-40-DK, CT-AMT-061-02;016248. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40 .	A1 - Patientenpopulation
725	EUCTR2017-004305-40-NL	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile: EUCTR2017-004305-40-NL, CT-AMT-061-02;016248;2017-004305-40-DK. URL:	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40 .	
726	EUCTR2018-003869-33-NL	WHO ICTRP, Erasmus University Medical Center. Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients: EUCTR2018-003869-33-NL, NL67754.078.18. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33 .	A5 - Studientyp
727	IRCT201010174952 N1	WHO ICTRP, tarbiat modares university. resistance training and electromagnetic fields in osteoporosis: IRCT201010174952N1. URL: http://en.irct.ir/trial/5298 .	A1 - Patientenpopulation
728	IRCT201104106161 N1	WHO ICTRP, Fondazione Angelo Bianchi Bonomi. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers: IRCT201104106161N1. URL: http://en.irct.ir/trial/6598 .	A1 - Patientenpopulation
729	IRCT201202106302 N2	WHO ICTRP, AryoGen Biopharma Company. Efficacy analysis of Recombinant factor VIIa (Aryogen) in Comparison with Novoseven® on patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors: IRCT201202106302N2. URL: http://en.irct.ir/trial/6751 .	A1 - Patientenpopulation
730	IRCT201302061238 0N1	WHO ICTRP, Aryogen biopharma co. Comparing the cost-effectiveness of two alternative bypassing agents (aryoseven & feiba)for haemophilia: IRCT2013020612380N1. URL: http://en.irct.ir/trial/12439 .	A1 - Patientenpopulation
731	IRCT201408201887 0N1	WHO ICTRP, Saman daroo 8 Pharmaceutical Company. Comparing the Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company(Safacto) with Plasma-derived Factor VIII: IRCT2014082018870N1. URL: http://en.irct.ir/trial/17002 .	A5 - Studientyp
732	IRCT201410121887 0N2	WHO ICTRP, Saman daroo 8 Pharmaceutical Company. Comparing the Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company(Safacto) with Recombinant Factor VIII of Pfizer Pharmaceutical Company (Xyntha): IRCT2014101218870N2. URL: http://en.irct.ir/trial/17003 .	A5 - Studientyp
733	IRCT201410141883 3N1	WHO ICTRP, Vice-chancellor for research -Shiraz University of Medical Science. Effect of educational video games on self efficacy children: IRCT2014101418833N1. URL: http://en.irct.ir/trial/16960 .	A5 - Studientyp
734	IRCT201502079267 N4	WHO ICTRP, Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences. The effect of psychological empowerment on psychological outcome in hemophiliac adolescents: IRCT201502079267N4. URL: http://en.irct.ir/trial/9846 .	A5 - Studientyp
735	IRCT201612023119 3N1	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed. A Randomized, Multi-center, Single Dose, Cross over Study Comparing the Pharmacokinetic of Bio-similar	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		EPTACOG Alfa with NOVOSEVEN®, in Patients with Congenital Factor VII Deficiency: IRCT2016120231193N1. URL: http://en.irct.ir/trial/24586 .	
736	IRCT20170211032495N1	WHO ICTRP, Vice chancellor for research of Tehran University of Medical Sciences. The effect of coagulation factors on the reduction of joint/ non-joint bleeding and the consumption of coagulation factor in patients with severe A hemophilia: IRCT20170211032495N1. URL: http://en.irct.ir/trial/25307 .	A2 - Intervention
737	IRCT2017021831193N2	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed. A Randomized, Multicenter, Double blind, Single doses Study Comparing the Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety of Biosimilar EPTACOG Alfa with Novoseven®, in Patient with Hemophilia A or B with Inhibitors: IRCT2017021831193N2. URL: http://en.irct.ir/trial/24587 .	A1 - Patientenpopulation
738	IRCT20180128038541N1	WHO ICTRP, Iran University of Medical Sciences. Effects of exercises on inflammatory and anti-inflammatory markers in moderate hemophilia A patients: IRCT20180128038541N1. URL: http://en.irct.ir/trial/29356 .	A2 - Intervention
739	IRCT20180311039037N1	WHO ICTRP, Shiraz University of Medical Sciences. Effect of Benson relaxation on hemophilia disease: IRCT20180311039037N1. URL: http://en.irct.ir/trial/30743 .	A2 - Intervention
740	IRCT20180702040304N1	WHO ICTRP, Mashhad University of Medical Sciences. radiosynovectomy efficacy in hemophilia patients: IRCT20180702040304N1. URL: http://en.irct.ir/trial/32241 .	A2 - Intervention
741	IRCT20180716040488N1	WHO ICTRP, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Effect of Magnet on clinical evaluation and quality of life in knee hemophilic arthropathy: IRCT20180716040488N1. URL: http://en.irct.ir/trial/33003 .	A2 - Intervention
742	IRCT20181123041733N1	WHO ICTRP, Ahvaz University of Medical Sciences. The effect of Family-Centered Empowerment on Quality of Life of Children with hemophilia and the care burden of caregivers: IRCT20181123041733N1. URL: http://en.irct.ir/trial/35444 .	A1 - Patientenpopulation
743	ISRCTN02847428	WHO ICTRP, Baxter. To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Hilterapia® (High Intensity Laser Therapy) in the chronic articular inflammatory processes in haemophilic adult patients: ISRCTN02847428, HILT-haemophilia-2011. URL: http://isrctn.com/ISRCTN02847428 .	A5 - Studientyp
744	ISRCTN04929580	WHO ICTRP, Radboud University Nijmegen Medical Center. In vivo changes in haemostasis after intravenous administration of plasma-derived factor VII and recombinant factor VII(a): ISRCTN04929580, PSTOL20. URL: http://isrctn.com/ISRCTN04929580 .	A1 - Patientenpopulation
745	ISRCTN19698897	WHO ICTRP, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust. Intra-articular hyaluronic acid for haemophilic ankle arthropathy: ISRCTN19698897,	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		39190. URL: http://isrctn.com/ISRCTN19698897 .	
746	ISRCTN57549638	WHO ICTRP, Octapharma GmbH. Prevention of bleeding in haemophilia A by prophylactic treatment with Nuwiq®: ISRCTN57549638, GENA-100. URL: http://isrctn.com/ISRCTN57549638 .	A5 - Studientyp
747	ISRCTN63283043	WHO ICTRP, Canterbury Christ Church University. Nurse-facilitated adherence therapy for haemophilia: ISRCTN63283043, 13/SC/0549. URL: http://isrctn.com/ISRCTN63283043 .	A5 - Studientyp
748	ISRCTN71212110	WHO ICTRP, Octapharma AG. Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII: ISRCTN71212110, GENA-03. URL: http://isrctn.com/ISRCTN71212110 .	A5 - Studientyp
749	ISRCTN87293301	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A: ISRCTN87293301, 2008-006172-29 ;GENA-09. URL: http://isrctn.com/ISRCTN87293301 .	A5 - Studientyp
750	ISRCTN90038418	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A: ISRCTN90038418, 2009-014422-41 ;GENA-04. URL: http://isrctn.com/ISRCTN90038418 .	A5 - Studientyp
751	ISRCTN95296852	WHO ICTRP, Oxford University Hospitals NHS Trust. Global assays for haemophilia: ISRCTN95296852, 1.0. URL: http://isrctn.com/ISRCTN95296852 .	A5 - Studientyp
752	JPRN-JapicCTI-121934	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-121934. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934 .	A2 - Intervention
753	JPRN-JapicCTI-132195	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Extension study of the Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-132195. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195 .	A2 - Intervention
754	JPRN-JapicCTI-152888	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers: JPRN-JapicCTI-152888. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888 .	A1 - Patientenpopulation
755	JPRN-JapicCTI-153041	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-153041. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041 .	A1 - Patientenpopulation
756	JPRN-JapicCTI-163298	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		pediatric patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-163298. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298 .	
757	JPRN-JapicCTI-163345	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients without inhibitors: JPRN-JapicCTI-163345. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345 .	A2 - Intervention
758	JPRN-JapicCTI-163391	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical study of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A: JPRN-JapicCTI-163391. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391 .	A2 - Intervention
759	JPRN-JapicCTI-173710	WHO ICTRP, CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase III clinical trial of emicizumab given every 2 weeks and 4 weeks in hemophilia A pediatric patients without inhibitors (HOHOEMI): JPRN-JapicCTI-173710. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710 .	A2 - Intervention
760	JPRN-JapicCTI-184189	WHO ICTRP, Sanofi K.K. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors: JPRN-JapicCTI-184189. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184189 .	A1 - Patientenpopulation
761	JPRN-JapicCTI-184190	WHO ICTRP, Sanofi K.K. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors: JPRN-JapicCTI-184190. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184190 .	A2 - Intervention
762	JPRN-JapicCTI-184243	WHO ICTRP, Sanofi K.K. A Study of Fitusiran in Severe Hemophilia A and B Patients Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis: JPRN-JapicCTI-184243. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184243 .	A2 - Intervention
763	JPRN-UMIN000001667	WHO ICTRP, Saga Medical School Hospital. Genetic diagnosis of factor V deficiency: JPRN-UMIN000001667. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002017 .	A1 - Patientenpopulation
764	JPRN-UMIN000015804	WHO ICTRP, takedani hidyeuki. Deep venous thrombosis after total knee joint arthroplasty in hemophilia: JPRN-UMIN000015804. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018390 .	A1 - Patientenpopulation
765	JPRN-UMIN000017611	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. Development and evaluation of a new toothbrush tailored for hemophiliacs with severe elbow arthropathy: JPRN-UMIN000017611. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020350.	
766	JPRN-UMIN000019114	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia: JPRN-UMIN000019114. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022098 .	A1 - Patientenpopulation
767	JPRN-UMIN000019659	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. A pilot study to evaluate efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir for HCV genotype 3 infection in HIV and HCV co-infected hemophiliacs: JPRN-UMIN000019659. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022569 .	A1 - Patientenpopulation
768	JPRN-UMIN000020947	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The study on the effects of outpatient rehabilitation in HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia cases: JPRN-UMIN000020947. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024173 .	A1 - Patientenpopulation
769	JPRN-UMIN000021544	WHO ICTRP, Tokyo Medical University. Evaluation of the effectiveness and safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir in the treatment for HCV or HIV/HCV with hemophilia: JPRN-UMIN000021544. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024828 .	A1 - Patientenpopulation
770	JPRN-UMIN000021773	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The study for the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in HIV-infected hemophilia: JPRN-UMIN000021773. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025113 .	A1 - Patientenpopulation
771	JPRN-UMIN000026836	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia(2017): JPRN-UMIN000026836. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030802 .	A1 - Patientenpopulation
772	JPRN-UMIN000028834	WHO ICTRP, Nagasaki University Hospital. Multicenter observation study to examine the usefulness of transgenic blood coagulation factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) preparation for domestic pediatric hemophilia A patients: JPRN-UMIN000028834. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033001 .	A5 - Studientyp
773	JPRN-UMIN000031006	WHO ICTRP, Department of Cognitive Behavioral Physiology, Graduate School of Medicine, Research Center for Child Mental Development, Chiba University. Relationship between depression severity and early maladaptive sc hema by questionnaire survey: JPRN-UMIN000031006. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035400 .	A1 - Patientenpopulation
774	JPRN-	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd.	A1 -

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
	UMIN000032515	HEMLIBRA Subcutaneous injection General Drug Use Surveillance(in Hemophilia A with Inhibitors): JPRN-UMIN000032515. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081 .	Patientenpopulation
775	JPRN-UMIN000033632	WHO ICTRP, HIV infection Medical Support Center, Hokkaido University Hospital. Study of evaluation of neurocognitive function and psycho-social problem in HIV-infected hemophilia: JPRN-UMIN000033632. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038346 .	A1 - Patientenpopulation
776	JPRN-UMIN000034767	WHO ICTRP, Nara Medical University. Construction of new QOL evaluation method for hemophilia using accelerometer: JPRN-UMIN000034767. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039577 .	A5 - Studientyp
777	JPRN-UMIN000035121	WHO ICTRP, Tokyo Medical and Dental University. Efficacy and Safety of Ruxolitinib single treatment in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection (Phase II) (investigator-initiated study): JPRN-UMIN000035121, TMD18-HEMA-201. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039806 .	A1 - Patientenpopulation
778	JPRN-UMIN000035307	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. Establishment of diagnosis method of ischemic heart disease in patients with hemophilia and HIV: JPRN-UMIN000035307. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040232 .	A5 - Studientyp
779	KCT0002404	WHO ICTRP, Kyung Hee University Hosipital at Gangdong. Continuous infusion versus bolus infusion of clotting factor following total knee arthroplasty in patients with haemophilia: KCT0002404. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=8281 .	A1 - Patientenpopulation
780	NCT00000582	WHO ICTRP, National Heart, Lung, and Blood Institute. Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors: NCT00000582, 302. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000582 .	A1 - Patientenpopulation
781	NCT00000705	WHO ICTRP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia: NCT00000705, 10993;ACTG 017. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000705 .	A1 - Patientenpopulation
782	NCT00001104	WHO ICTRP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. A Study of Zidovudine in HIV-Infected Patients Who Have Hemophilia: NCT00001104, 11012;ACTG 036. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001104 .	A1 - Patientenpopulation
783	NCT00002276	WHO ICTRP, University of Pittsburgh. The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia: NCT00002276, 044A. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002276 .	A2 - Intervention
784	NCT00002386	WHO ICTRP, Merck Sharp & Dohme Corp. Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia:	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT00002386, 065-00;246J. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002386 .	
785	NCT00004801	WHO ICTRP, National Center for Research Resources. Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency: NCT00004801, UNCCCH-621;199/11956. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004801 .	A1 - Patientenpopulation
786	NCT00005304	WHO ICTRP, Baylor College of Medicine. Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs: NCT00005304, R01HL037951;3005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005304 .	A1 - Patientenpopulation
787	NCT00005305	WHO ICTRP, University of North Carolina, Chapel Hill. Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs: NCT00005305, R01HL037974;3006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005305 .	A1 - Patientenpopulation
788	NCT00005309	WHO ICTRP, Bloodworks. Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs: NCT00005309. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005309 .	A1 - Patientenpopulation
789	NCT00005518	WHO ICTRP, National Heart, Lung, and Blood Institute. Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors: NCT00005518, R01HL061937;5038. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005518 .	A1 - Patientenpopulation
790	NCT00007371	WHO ICTRP, University of North Carolina, Chapel Hill. Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings: NCT00007371, R01HL064817;954. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00007371 .	A1 - Patientenpopulation
791	NCT00018772	WHO ICTRP, Department of Veterans Affairs. Risk Factors for Venous Thromboembolism: NCT00018772, HEMA-013-98F. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00018772 .	A5 - Studientyp
792	NCT00037544	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A: NCT00037544, 3082B1-306. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037544 .	A5 - Studientyp
793	NCT00037557	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B: NCT00037557, 3090A1-301. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037557 .	A1 - Patientenpopulation
794	NCT00038909	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A: NCT00038909, 3082A1-302. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00038909 .	A5 - Studientyp
795	NCT00038935	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A: NCT00038935, 3082B1-305. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00038935 .	A2 - Intervention
796	NCT00055341	WHO ICTRP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV: NCT00055341, 5R01AI049508-02;1R01AI49508-01. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00055341 .	A1 - Patientenpopulation
797	NCT00056589	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII in Patients With Congenital Factor XIII Deficiency: NCT00056589, F13-1663. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00056589 .	
798	NCT00076557	WHO ICTRP, Avigen. Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B: NCT00076557, BB IND 9398. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00076557 .	A1 - Patientenpopulation
799	NCT00092976	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery: NCT00092976, 3082A2-401. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00092976 .	A1 - Patientenpopulation
800	NCT00093171	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B: NCT00093171, 3090A1-302. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093171 .	A1 - Patientenpopulation
801	NCT00093210	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B: NCT00093210, 3090A1-304. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093210 .	A1 - Patientenpopulation
802	NCT00108758	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia: NCT00108758, F7HAEM-1505. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00108758 .	A1 - Patientenpopulation
803	NCT00108797	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds: NCT00108797, F7HAEM-2068. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00108797 .	A1 - Patientenpopulation
804	NCT00125164	WHO ICTRP, Ipsen. Prepubertal Children With Growth Failure Associated With Primary Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Deficiency: NCT00125164, MS301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00125164 .	A1 - Patientenpopulation
805	NCT00125190	WHO ICTRP, Ipsen. Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Short Stature Associated With IGF-1 Deficiency: NCT00125190, MS308. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00125190 .	A1 - Patientenpopulation
806	NCT00127543	WHO ICTRP, Children's Mercy Hospital Kansas City. Kid Cards: Teaching Kids About Medicines: NCT00127543, 05 06-089E. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00127543 .	A5 - Studientyp
807	NCT00139828	WHO ICTRP, Sanquin. Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using NonaFact® (Human Coagulation Factor IX): NCT00139828, KB2000.03. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00139828 .	A1 - Patientenpopulation
808	NCT00141843	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A: NCT00141843, 3082B2-310. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141843 .	A3 - Brückenkompator

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
809	NCT00151385	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A: NCT00151385, 3082A-101342. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151385 .	A1 - Patientenpopulation
810	NCT00157040	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A: NCT00157040, 060101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157040 .	A5 - Studientyp
811	NCT00157053	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901: NCT00157053, 060102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157053 .	A5 - Studientyp
812	NCT00157105	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery: NCT00157105, 069902. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157105 .	A1 - Patientenpopulation
813	NCT00157157	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients: NCT00157157, 060103. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157157 .	A1 - Patientenpopulation
814	NCT00162019	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients: NCT00162019, 040201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00162019 .	A5 - Studientyp
815	NCT00166309	WHO ICTRP, Skane University Hospital. The FEIBA NovoSeven Comparative Study: NCT00166309, FENOC. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00166309 .	A1 - Patientenpopulation
816	NCT00166387	WHO ICTRP, Skane University Hospital. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS): NCT00166387, HIGS. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00166387 .	A1 - Patientenpopulation
817	NCT00167973	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use: NCT00167973, 3090A-101039. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00167973 .	A1 - Patientenpopulation
818	NCT00168051	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A: NCT00168051, 3082A-101711. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00168051 .	A4 - Endpunkte
819	NCT00178607	WHO ICTRP, The University of Texas Health Science Center, Houston. Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia: NCT00178607, Inhibitors. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00178607 .	
820	NCT00189982	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101: NCT00189982, 060401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00189982 .	A5 - Studientyp
821	NCT00195221	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B: NCT00195221, 3090A-101657. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00195221 .	A1 - Patientenpopulation
822	NCT00195442	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance: NCT00195442, 3082A-100690. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00195442 .	A5 - Studientyp
823	NCT00207597	WHO ICTRP, Centers for Disease Control and Prevention. Joint Outcome Study: NCT00207597, U27/CCU812106; CDC-NCBDDD-1455. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00207597 .	A1 - Patientenpopulation
824	NCT00212459	WHO ICTRP, New York Presbyterian Hospital. The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs: NCT00212459, Bleeding Logs. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00212459 .	A2 - Intervention
825	NCT00212472	WHO ICTRP, New York Presbyterian Hospital. International Immune Tolerance Study: NCT00212472, ITI. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00212472 .	A1 - Patientenpopulation
826	NCT00213473	WHO ICTRP, University Hospital, Rouen. Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study: NCT00213473, 2001/001/HP. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00213473 .	A1 - Patientenpopulation
827	NCT00214734	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. ADVATE Post Authorization Safety Surveillance: NCT00214734, ADVATE PASS. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00214734 .	A5 - Studientyp
828	NCT00221195	WHO ICTRP, Tulane University School of Medicine. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors: NCT00221195, PRO-FEIBA Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00221195 .	A1 - Patientenpopulation
829	NCT00231751	WHO ICTRP, Skane University Hospital. The Malmö International Brother Study (MIBS): NCT00231751, MIBS. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00231751 .	A5 - Studientyp
830	NCT00243386	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00243386, 060201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243386 .	A3 - Brückenkomparator
831	NCT00243659	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery: NCT00243659, 3082B2-311. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243659 .	
832	NCT00244114	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients: NCT00244114, B1821003; 3090A-101795;3090A1-900. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00244114 .	A1 - Patientenpopulation
833	NCT00245245	WHO ICTRP, Octagen Corporation. Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII: NCT00245245, NIH Grant 2R44 HL064497-02;OBI-1 - 201. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245245 .	A1 - Patientenpopulation
834	NCT00245297	WHO ICTRP, Recoly N.V. Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes: NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245297 .	A2 - Intervention
835	NCT00279578	WHO ICTRP, University of Aarhus. Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A: NCT00279578, 20050184. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00279578 .	A5 - Studientyp
836	NCT00281333	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients: NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281333 .	A5 - Studientyp
837	NCT00284193	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII: NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00284193 .	A1 - Patientenpopulation
838	NCT00289536	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00289536, 060403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289536 .	A2 - Intervention
839	NCT00306670	WHO ICTRP, Georgetown University. Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A: NCT00306670, U2688. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00306670 .	A1 - Patientenpopulation
840	NCT00323856	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00323856, GBI 04-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00323856 .	A5 - Studientyp
841	NCT00324493	WHO ICTRP, Christian Medical College, Vellore, India. Musculoskeletal Function in Hemophilia: NCT00324493, MUSFIH2004. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00324493 .	A5 - Studientyp
842	NCT00331006	WHO ICTRP, New England Research Institutes. Rituximab to Treat Severe Hemophilia A: NCT00331006,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		U01HL072268;U01HL072274;U01HL072290;U01HL072033;U01HL072291;U01HL072248;U01HL072355;U01HL072283;U01HL072346;U01HL072331;374. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00331006 .	
843	NCT00340548	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3): NCT00340548. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00340548 .	A1 - Patientenpopulation
844	NCT00341705	WHO ICTRP, National Cancer Institute. The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study: NCT00341705, 01-C-N170;999901170. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00341705 .	A5 - Studientyp
845	NCT00344435	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors: NCT00344435, 05-C-N160;999905160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00344435 .	A1 - Patientenpopulation
846	NCT00364182	WHO ICTRP, Pfizer. Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B: NCT00364182, B1821002;3090A1-400. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00364182 .	A1 - Patientenpopulation
847	NCT00375323	WHO ICTRP, Medical University of Vienna. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation: NCT00375323, NovoSeven 1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375323 .	A1 - Patientenpopulation
848	NCT00475072	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C: NCT00475072, ML16814. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00475072 .	A1 - Patientenpopulation
849	NCT00484185	WHO ICTRP, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B: NCT00484185, B1821005;3090X1-4403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00484185 .	A1 - Patientenpopulation
850	NCT00515710	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B: NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00515710 .	A1 - Patientenpopulation
851	NCT00543439	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII: NCT00543439, B1831001;2006-005575-17;3082B2-313. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00543439 .	A5 - Studientyp
852	NCT00571584	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: NCT00571584, F7HEAM-1510. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00571584 .	A1 - Patientenpopulation
853	NCT00572156	WHO ICTRP, Ipsen. rhGH and rhIGF-1 Combination Therapy in Children With Short Stature Associated With IGF-1 Deficiency: NCT00572156, MS316.	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00572156 .	
854	NCT00581126	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B: NCT00581126, 3090A-100932. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581126 .	A1 - Patientenpopulation
855	NCT00581438	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain: NCT00581438, 3082A-102378. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581438 .	A5 - Studientyp
856	NCT00606060	WHO ICTRP, Bayer. BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries: NCT00606060, 11486. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00606060 .	A1 - Patientenpopulation
857	NCT00621673	WHO ICTRP, Bayer. Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00621673, 12112. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621673 .	A5 - Studientyp
858	NCT00629837	WHO ICTRP, Bayer. Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980: NCT00629837, LipLong;11876. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00629837 .	A2 - Intervention
859	NCT00632814	WHO ICTRP, Bayer. Russian Kogenate Pediatric Study: NCT00632814, 2014-005253-39;12684. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00632814 .	A5 - Studientyp
860	NCT00638001	WHO ICTRP, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy: NCT00638001, READ-LOBET-01. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638001 .	A5 - Studientyp
861	NCT00640289	WHO ICTRP, Children's Hospital of Orange County. Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate: NCT00640289, BB-IND5986. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00640289 .	A1 - Patientenpopulation
862	NCT00666406	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00666406, 060601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00666406 .	A2 - Intervention
863	NCT00697320	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany: NCT00697320, F7HAEM-1921. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00697320 .	A1 - Patientenpopulation
864	NCT00697385	WHO ICTRP, Mary M. Gooley Hemophilia Center. The Use of Cyclokapron for Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders: NCT00697385, 758-A-03-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00697385 .	A1 - Patientenpopulation
865	NCT00703911	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT00703911, F7HAEM-3507. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00703911 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT00703911 .	
866	NCT00707772	WHO ICTRP, Baqiyatallah Medical Sciences University. Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection: NCT00707772, BRCGL-07-03;BRCGL-07-03. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707772 .	A1 - Patientenpopulation
867	NCT00708331	WHO ICTRP, EyeKon Medical, Inc. Hydrophilic Acrylic Intraocular Lens: NCT00708331, EyeKon SC25-FOLD. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00708331 .	A1 - Patientenpopulation
868	NCT00710619	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX: NCT00710619, F7HAEM-1965. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00710619 .	A1 - Patientenpopulation
869	NCT00714415	WHO ICTRP, Pfizer. Registry For Patients Treated With BeneFix In Usual Care Setting In Germany: NCT00714415, B1821011;3090A1-4406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00714415 .	A1 - Patientenpopulation
870	NCT00716716	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients: NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00716716 .	A1 - Patientenpopulation
871	NCT00717626	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A: NCT00717626, 1000012140. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00717626 .	A5 - Studientyp
872	NCT00735579	WHO ICTRP, Klinikum St. Georg gGmbH. Wound Healing Abnormalities in Major Abdominal Surgery: NCT00735579, Stu08/0022;EK-BR-21/08-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00735579 .	A1 - Patientenpopulation
873	NCT00747604	WHO ICTRP, Ipsen. IGFD Registry: A Patient Registry for Monitoring Long-term Safety and Efficacy of Increlex: NCT00747604, W-TG-52800-010 (MS305). URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00747604 .	A1 - Patientenpopulation
874	NCT00749476	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX: NCT00749476, 3090X1-4405. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00749476 .	A1 - Patientenpopulation
875	NCT00759655	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age: NCT00759655, B1831002;3082B2-3315-WW;3082B2-3315. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00759655 .	A5 - Studientyp
876	NCT00765726	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings: NCT00765726, B1831003;3082B2-4418. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00765726 .	A5 - Studientyp
877	NCT00768287	WHO ICTRP, Aptevo BioTherapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B: NCT00768287, IB1001-01.	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00768287 .	
878	NCT00782470	WHO ICTRP, Bayer. Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A: NCT00782470, 12749. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782470 .	A5 - Studientyp
879	NCT00797381	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia: NCT00797381, CN2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00797381 .	A1 - Patientenpopulation
880	NCT00798499	WHO ICTRP, AstraZeneca. A Feasibility Study to Collect Data in Patients With Haemophilia: NCT00798499, D0960M00006. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00798499 .	A5 - Studientyp
881	NCT00824798	WHO ICTRP, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Gait Evaluation in Haemophiliac Patients: NCT00824798, READ-LOBET-02;READ-LOBET-02. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00824798 .	A5 - Studientyp
882	NCT00835068	WHO ICTRP, Pfizer. Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX: NCT00835068, B1821007;3090X1-4409. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00835068 .	A1 - Patientenpopulation
883	NCT00837356	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects: NCT00837356, 2008-002157-21;NN7008-3522. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00837356 .	A5 - Studientyp
884	NCT00839202	WHO ICTRP, Children's Hospital Los Angeles. Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay: NCT00839202, CCI-06-0069-CR002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00839202 .	A5 - Studientyp
885	NCT00840086	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects: NCT00840086, 2008-003960-20;101151;NN7008-3543. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00840086 .	A5 - Studientyp
886	NCT00845819	WHO ICTRP, Seoul National University Hospital. Study of Epidermal Growth Factor on Oral Mucositis Induced by Intensive Chemotherapy for Hematologic Malignancies: NCT00845819, SNUH-Hema-1001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00845819 .	A1 - Patientenpopulation
887	NCT00851721	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor: NCT00851721, 090701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00851721 .	A1 - Patientenpopulation
888	NCT00853086	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database: NCT00853086, U1111-1130-5940;F7HAEM-3537. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00853086 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT00853086 .	
889	NCT00864552	WHO ICTRP, Bayer. International PMS Study - KOGENATE Bayer: NCT00864552, 12252 - KG0201CH;12253 - KG0201BE;12256 - KG0201AT;12258 - KG0201IT;12259 - KG0201GR;12260 - KG0201ES;12261 - KG0201FR;12264 - KG0201SE;12266 - KG0201NL;11145. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864552 .	A5 - Studientyp
890	NCT00866606	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects: NCT00866606, B1821004;3090A1-3305. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00866606 .	A1 - Patientenpopulation
891	NCT00868530	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects: NCT00868530, B1831015;3082B2-3316. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00868530 .	A5 - Studientyp
892	NCT00874926	WHO ICTRP, Bayer. EFPEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS: NCT00874926, KG0702;13405. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00874926 .	A5 - Studientyp
893	NCT00879541	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A: NCT00879541, 1472;CSLCT-BIO-07-47. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00879541 .	A2 - Intervention
894	NCT00882778	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection: NCT00882778, F7HAEM-3695. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00882778 .	A1 - Patientenpopulation
895	NCT00883090	WHO ICTRP, CSL Behring. A Study of the Use of Factor XIII Concentrate in Patients With Inherited FXIII Deficiency: NCT00883090, 2009-010387-41;1479;BI71023_2002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00883090 .	A5 - Studientyp
896	NCT00884390	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings: NCT00884390, 3082B2-4432. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00884390 .	A5 - Studientyp
897	NCT00885742	WHO ICTRP, CSL Behring. A Study of Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency: NCT00885742, 1482;2009-010722-19;BI71023_3001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885742 .	A5 - Studientyp
898	NCT00895037	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF: NCT00895037, B1831016;3082B2-4420. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00895037 .	A5 - Studientyp
899	NCT00914459	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients: NCT00914459, B1831005;2008-008435-29;3082B2-4433. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00914459 .	A5 - Studientyp
900	NCT00916032	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00916032, 060801. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00916032 .	
901	NCT00922597	WHO ICTRP, Bayer. Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery: NCT00922597, KG0701;13213. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922597 .	A5 - Studientyp
902	NCT00922792	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B: NCT00922792, 2009-010080-16;NN7128-3700. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00922792 .	A2 - Intervention
903	NCT00927992	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain: NCT00927992, 3082B1-4436;B1831011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00927992 .	A5 - Studientyp
904	NCT00930176	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study Investigating Treatment Factor X in People With Factor X Deficiency: NCT00930176, Ten01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00930176 .	A1 - Patientenpopulation
905	NCT00932555	WHO ICTRP, Bayer. EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan: NCT00932555, KG0803;14344. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932555 .	A5 - Studientyp
906	NCT00936312	WHO ICTRP, Weill Medical College of Cornell University. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study: NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00936312 .	A1 - Patientenpopulation
907	NCT00936845	WHO ICTRP, Weill Medical College of Cornell University. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study: NCT00936845, Females with Hemophilia. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00936845 .	A1 - Patientenpopulation
908	NCT00945906	WHO ICTRP, CSL Behring. An Open Enrollment Study of Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency: NCT00945906, 1488;BI71023_3002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00945906 .	A5 - Studientyp
909	NCT00947193	WHO ICTRP, PTC Therapeutics. Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B: NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00947193 .	A5 - Studientyp
910	NCT00951405	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT00951405, 2008-006424-54;JapicCTI-090860;U1111-1111-8584;NN7128-1907. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951405 .	A1 - Patientenpopulation
911	NCT00951873	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Volunteers: NCT00951873, 2009-011267-37; NN7129-3754. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951873 .	
912	NCT00952822	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection: NCT00952822, 060702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00952822 .	A2 - Intervention
913	NCT00956345	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B: NCT00956345, 2009-011085-28; 090857; NN7999-3639. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00956345 .	A1 - Patientenpopulation
914	NCT00969319	WHO ICTRP, Bayer. Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America: NCT00969319, KG0802; 14285. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00969319 .	A5 - Studientyp
915	NCT00972296	WHO ICTRP, Oregon Health and Science University. Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia: NCT00972296, DOleson. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00972296 .	A1 - Patientenpopulation
916	NCT00978380	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety of Monthly Recombinant Factor XIII Replacement Therapy in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency: An Extension to Trial F13CD-1725: NCT00978380, 2008-007883-41; U1111-1111-9289; JapicCTI-121958; F13CD-3720. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00978380 .	A1 - Patientenpopulation
917	NCT00979238	WHO ICTRP, St. Jude Children's Research Hospital. Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B: NCT00979238, 5R01HL094396; AGT4HB. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00979238 .	A1 - Patientenpopulation
918	NCT00984126	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015: NCT00984126, 2008-005945-46; U1111-1111-9377; JapicCTI-101357; NN7008-3568. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00984126 .	A5 - Studientyp
919	NCT00994929	WHO ICTRP, University of Pittsburgh. Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive: NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00994929 .	A5 - Studientyp
920	NCT00995046	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00995046, 2007.482. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00995046 .	A5 - Studientyp
921	NCT01000844	WHO ICTRP, University of Colorado, Denver. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency: NCT01000844, 01-436. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000844 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000844 .	
922	NCT01027364	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B: NCT01027364, 2009-014295-21;998HB102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01027364 .	A1 - Patientenpopulation
923	NCT01027377	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT01027377, 998HA101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01027377 .	A2 - Intervention
924	NCT01029340	WHO ICTRP, Bayer. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A: NCT01029340, 2009-012149-43;12954. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029340 .	A2 - Intervention
925	NCT01029808	WHO ICTRP, Sahlgrenska University Hospital, Sweden. Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B: NCT01029808, VGAO002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029808 .	A1 - Patientenpopulation
926	NCT01034904	WHO ICTRP, CSL Behring. Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A: NCT01034904, CE1250_5002_CA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01034904 .	A5 - Studientyp
927	NCT01051076	WHO ICTRP, City of Hope Medical Center. Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced): NCT01051076, 2008-007019-33;06200. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01051076 .	A1 - Patientenpopulation
928	NCT01051544	WHO ICTRP, City of Hope Medical Center. 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, 2008-007016-15;06201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01051544 .	A1 - Patientenpopulation
929	NCT01053715	WHO ICTRP, CSL Behring. Quality of Life Study of Helixate NexGen: NCT01053715, 1501;CE1250_5002_EU. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01053715 .	A5 - Studientyp
930	NCT01069887	WHO ICTRP, Catholic University of the Sacred Heart. A Prospective Registry for Febrile Events in Patients With Malignant Hemopathies or Subjected to Haematopoietic Stem Cell Transplant: NCT01069887, 578/06. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01069887 .	A1 - Patientenpopulation
931	NCT01085344	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Canadian Hemophilia Prophylaxis Study: NCT01085344, 0019970022. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01085344 .	A5 - Studientyp
932	NCT01086852	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. Safety & Efficacy of BPL's High Purity FACTOR X in Treatment of Factor X Deficient Subjects Undergoing Surgery: NCT01086852, Ten03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01086852 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01086852 .	
933	NCT01090206	WHO ICTRP, Virginia Commonwealth University. Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia: NCT01090206, PT 104212. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090206 .	A5 - Studientyp
934	NCT01105923	WHO ICTRP, Brigham and Women's Hospital. Study of an Intervention to Improve Problem List Accuracy and Use: NCT01105923, 2009P001846. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01105923 .	A2 - Intervention
935	NCT01106937	WHO ICTRP, Ludwig-Maximilians - University of Munich. Factor XIII and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients: NCT01106937, SG-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01106937 .	A1 - Patientenpopulation
936	NCT01138501	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01138501, U1111-1113-7182;2009-016383-36;NN7008-3545. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01138501 .	A5 - Studientyp
937	NCT01154231	WHO ICTRP, Pfizer. BeneFIX Drug Use Results Survey All-Case Surveillance: NCT01154231, B1821004;B1821009;3090X1-4415. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01154231 .	A1 - Patientenpopulation
938	NCT01159587	WHO ICTRP, Bayer. Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report: NCT01159587, 11856. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01159587 .	A5 - Studientyp
939	NCT01178294	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A: NCT01178294, OBI-1-301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01178294 .	A1 - Patientenpopulation
940	NCT01181128	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A: NCT01181128, 997HA301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01181128 .	A5 - Studientyp
941	NCT01184820	WHO ICTRP, Bayer. Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration: NCT01184820, 13401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01184820 .	A2 - Intervention
942	NCT01191372	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients: NCT01191372, 2010-020373-17;271101;ARC19499-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01191372 .	A2 - Intervention
943	NCT01205724	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A: NCT01205724, 2010-018520-68;U1111-1116-2043;JapicCTI-101293;NN7088-3776. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01205724 .	A2 - Intervention
944	NCT01217255	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children.	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World: NCT01217255, 1000020214. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01217255 .	
945	NCT01220141	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B: NCT01220141, U1111-1116-2012;NN7025-3601. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01220141 .	A1 - Patientenpopulation
946	NCT01228669	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B: NCT01228669, 2010-020465-24;U1111-1116-2356;NN7415-3813. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01228669 .	A1 - Patientenpopulation
947	NCT01229007	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of Biostate® in Children With Hemophilia A: NCT01229007, 2009-015112-18;1495;CSLCT-BIO-08-53. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01229007 .	A5 - Studientyp
948	NCT01232634	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles: NCT01232634, 1000010841. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01232634 .	A5 - Studientyp
949	NCT01234545	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors: NCT01234545, U1111-1116-2488;F7HAEM-3850. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01234545 .	A1 - Patientenpopulation
950	NCT01238367	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543: NCT01238367, U1111-1117-1286;JapicCTI-101346;NN7008-3600. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01238367 .	A2 - Intervention
951	NCT01261936	WHO ICTRP, University of L'Aquila. Evaluation of Menses in Congenital Bleeding Disorders: NCT01261936, MEVA-3. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01261936 .	A1 - Patientenpopulation
952	NCT01269138	WHO ICTRP, University of L'Aquila. Treatment of Inherited Factor VII Deficiency: NCT01269138, STERProtocol7.0. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01269138 .	A1 - Patientenpopulation
953	NCT01271868	WHO ICTRP, Aptevo BioTherapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B: NCT01271868, IB1001-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01271868 .	A1 - Patientenpopulation
954	NCT01272206	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects: NCT01272206, 2010-021286-67;U1111-1118-0208;NN7128-3729. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272206 .	A1 - Patientenpopulation
955	NCT01285089	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia: NCT01285089, U1111-1114-8926;F7HAEM-3856. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285089 .	
956	NCT01286779	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 326 (rFIX) Continuation Study: NCT01286779, 2010-022726-33;251001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01286779 .	A1 - Patientenpopulation
957	NCT01288391	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients: NCT01288391, 2010-021127-28;U1111-1118-6995;JapicCTI-111455;NN7128-3840. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01288391 .	A2 - Intervention
958	NCT01303900	WHO ICTRP, UMC Utrecht. Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia: NCT01303900, CVD study 1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01303900 .	A2 - Intervention
959	NCT01311648	WHO ICTRP, Bayer. BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial: NCT01311648, 2010-021781-29;13400. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311648 .	A5 - Studientyp
960	NCT01318707	WHO ICTRP, Georgetown University. Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study: NCT01318707, BiomarkersHemA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01318707 .	A5 - Studientyp
961	NCT01322620	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia: NCT01322620, U1111-1119-7128;F7HAEM-3911. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01322620 .	A5 - Studientyp
962	NCT01335061	WHO ICTRP, Pfizer. Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B: NCT01335061, 3090A1-3306;2011-000520-15;B1821010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01335061 .	A1 - Patientenpopulation
963	NCT01341912	WHO ICTRP, Octapharma. Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs): NCT01341912, GENA-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01341912 .	A5 - Studientyp
964	NCT01361126	WHO ICTRP, CSL Behring. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B: NCT01361126, 2010-023793-39;CSL654_2004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01361126 .	A1 - Patientenpopulation
965	NCT01362907	WHO ICTRP, CIBA VISION. Clinical Comparison of Silicone Hydrogel and HEMA-based Daily Disposable Contact Lenses: NCT01362907, P-347-C-013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01362907 .	A1 - Patientenpopulation
966	NCT01386268	WHO ICTRP, Bayer. Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance: NCT01386268, KG0910KR;14927. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01386268 .	A5 - Studientyp
967	NCT01395810	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773: NCT01395810, 2010-023072-17;U1111-1121-5408;JapicCTI-121812;NN7999-3775. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395810 .	
968	NCT01403740	WHO ICTRP, Turkish Society of Hematology. Turkish Acquired Haemophilia Registry: NCT01403740, 2011/HEM/001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01403740 .	A1 - Patientenpopulation
969	NCT01405742	WHO ICTRP, University of Pittsburgh. Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A: NCT01405742, R34HL105870-01A1;PRO10020178. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01405742 .	A2 - Intervention
970	NCT01425723	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B: NCT01425723, 2011-003075-11;9HB01EXT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01425723 .	A1 - Patientenpopulation
971	NCT01434511	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A: NCT01434511, OBI-1-302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01434511 .	A5 - Studientyp
972	NCT01436825	WHO ICTRP, Bayer. Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients: NCT01436825, KG110FR;15453. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01436825 .	A5 - Studientyp
973	NCT01439971	WHO ICTRP, Catalyst Biosciences. Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia: NCT01439971, 2011-002170-23;B3051001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01439971 .	A5 - Studientyp
974	NCT01440946	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B: NCT01440946, 2011-003076-36;9HB02PED. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01440946 .	A1 - Patientenpopulation
975	NCT01454739	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFVIII Fc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A: NCT01454739, 2011-003072-37;8HA01EXT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454739 .	A5 - Studientyp
976	NCT01458106	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. 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, 2011-003073-28;8HA02PED. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01458106 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
977	NCT01460147	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia: NCT01460147, 001001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460147 .	A5 - Studientyp
978	NCT01467427	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427, 2011-000826-31;U1111-1119-5013;JapicCTI- 121877;NN7999-3774. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01467427 .	A1 - Patientenpopulation
979	NCT01477437	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia: NCT01477437, 1000023483. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01477437 .	A2 - Intervention
980	NCT01480180	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A: NCT01480180, U1111-1119-7416;2011-001142-15;JapicCTI-121749;NN7088-3859. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480180 .	A5 - Studientyp
981	NCT01489111	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A: NCT01489111, U1111-1119-7326;2011-001144-30;132215;NN7088-3860. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01489111 .	A1 - Patientenpopulation
982	NCT01493778	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A: NCT01493778, U1111-1119-6116;2011-001033-16;P/50/2010;JapicCTI-142544;CTR20150455;NN7008-3809. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01493778 .	A1 - Patientenpopulation
983	NCT01503567	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries: NCT01503567, U1111-1124-6665;HAEM-3971. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01503567 .	A5 - Studientyp
984	NCT01505946	WHO ICTRP, Grifols Italia S.p.A. Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors: NCT01505946, 373;PredicTGA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01505946 .	A1 - Patientenpopulation
985	NCT01510418	WHO ICTRP, Dana-Farber Cancer Institute. Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B: NCT01510418, 10-343. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01510418 .	A5 - Studientyp
986	NCT01538160	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. A Single and Low Dose of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Factor XI Deficiency Undergoing Surgery: NCT01538160, SHEBA-11-8657-OS-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01538160 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
987	NCT01541527	WHO ICTRP, University Hospital, Montpellier. Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization: NCT01541527, UF 8844. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01541527 .	A5 - Studientyp
988	NCT01555749	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects: NCT01555749, 2011-004575-36;U1111-1124-5137;NN7415-3981. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01555749 .	A1 - Patientenpopulation
989	NCT01561391	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery: NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01561391 .	A1 - Patientenpopulation
990	NCT01561417	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects: NCT01561417, 2005-005379-14;NN1007-1744. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01561417 .	A1 - Patientenpopulation
991	NCT01561924	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography: NCT01561924, F7HAEM-1675. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01561924 .	A1 - Patientenpopulation
992	NCT01562587	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State: NCT01562587, F7HAEM-1503. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01562587 .	A2 - Intervention
993	NCT01563471	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers: NCT01563471, F7LIVER-1465. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01563471 .	A1 - Patientenpopulation
994	NCT01568580	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A: NCT01568580, GC8AIII. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01568580 .	A5 - Studientyp
995	NCT01571934	WHO ICTRP, Emory University. Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery: NCT01571934, 5K23HL105785;PASs;IRB00046800. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01571934 .	A5 - Studientyp
996	NCT01579903	WHO ICTRP, Pfizer. Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC): NCT01579903, B1831077. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01579903 .	A2 - Intervention
997	NCT01579955	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice: NCT01579955, F7-1947. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01579955 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01579955 .	
998	NCT01579968	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery: NCT01579968, F7-1948. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01579968 .	A1 - Patientenpopulation
999	NCT01580293	WHO ICTRP, Bayer. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A: NCT01580293, 2011-005210-11;13024. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01580293 .	A5 - Studientyp
1000	NCT01586936	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT01586936, F7-1949. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01586936 .	A1 - Patientenpopulation
1001	NCT01589848	WHO ICTRP, Universidad del Azuay. Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador: NCT01589848, UAzuay;001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01589848 .	A5 - Studientyp
1002	NCT01599819	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 855 Dose-Escalation Safety Study: NCT01599819, 2011-002011-28;261101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819 .	A5 - Studientyp
1003	NCT01619046	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT01619046, GreenGeneF_P3. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619046 .	A5 - Studientyp
1004	NCT01620801	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector: NCT01620801. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01620801 .	A1 - Patientenpopulation
1005	NCT01623960	WHO ICTRP, Turkish Society of Hematology. Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey: NCT01623960, THD-HAEM-QoL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01623960 .	A5 - Studientyp
1006	NCT01626105	WHO ICTRP, Victor J Marder, M.D. Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia: NCT01626105, PPTIH No. 1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626105 .	A5 - Studientyp
1007	NCT01631942	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects: NCT01631942, 2011-005757-32;U1111-1126-0327;NN7415-3986. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631942 .	A5 - Studientyp
1008	NCT01635933	WHO ICTRP, Alcon Research. A Comparison of AIR OPTIX® COLORS Versus FRESHLOOK® COLORBLENDS: NCT01635933, C-12-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01635933 .	A1 - Patientenpopulation
1009	NCT01652027	WHO ICTRP, The University of Texas Health Science Center, Houston. Hemophilia Inhibitor	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Previously Untreated Patient Study: NCT01652027, HSC-MS-11-0202;HSC-MS-11-0202. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01652027 .	
1010	NCT01653639	WHO ICTRP, Bayer. Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222: NCT01653639, 2012-001045-40;15495. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653639 .	A2 - Intervention
1011	NCT01687608	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B: NCT01687608, AskBio009-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01687608 .	A1 - Patientenpopulation
1012	NCT01692925	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A: NCT01692925, 2012-001444-21;U1111-1129-1517;NN7008-4015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01692925 .	A2 - Intervention
1013	NCT01701947	WHO ICTRP, Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. HEMOLEVEN® Expanded Access Program Prevention of Surgical/Postpartum Hemorrhage Severe Inherited Factor XI Deficiency: NCT01701947, HM11-1102. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701947 .	A1 - Patientenpopulation
1014	NCT01704521	WHO ICTRP, Kenneth Sherman. Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia: NCT01704521, R34HL109334;12053004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01704521 .	A2 - Intervention
1015	NCT01708564	WHO ICTRP, rEVO Biologics. A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B: NCT01708564, 2012-002285-13;GTC-FVIIa-005-11. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01708564 .	A2 - Intervention
1016	NCT01712438	WHO ICTRP, Octapharma. Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients: NCT01712438, 2012-002554-23;GENA-05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01712438 .	A1 - Patientenpopulation
1017	NCT01721681	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate Bio Product Laboratory Ltd (BPL's) Factor X in the Prophylaxis of Bleeding in Children <12 Years: NCT01721681, 2012-003093-98;Ten 02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721681 .	A1 - Patientenpopulation
1018	NCT01731600	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT01731600, U1111-1129-6009;2012-001711-23;JapicCTI-132214;NN7088-3885. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01731600 .	A5 - Studientyp
1019	NCT01736475	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study): NCT01736475, 2012-003599-38;261201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01736475 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1020	NCT01741545	WHO ICTRP, Bristol-Myers Squibb. Safety and Efficacy Study in Subjects With Chronic HCV and Underlying Hemophilia: NCT01741545, 2012-003463-22;AI452-030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01741545 .	A1 - Patientenpopulation
1021	NCT01748201	WHO ICTRP, University of Sao Paulo General Hospital. Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT01748201, 0199/11. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748201 .	A1 - Patientenpopulation
1022	NCT01757405	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen: NCT01757405, 2011-006294-26;021101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757405 .	A1 - Patientenpopulation
1023	NCT01775618	WHO ICTRP, Bayer. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01775618, 2012-004434-42;15912. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01775618 .	A5 - Studientyp
1024	NCT01779921	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Treatment of Congenital Factor VII Deficiency: NCT01779921, F7HAEM-3578. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779921 .	A1 - Patientenpopulation
1025	NCT01790828	WHO ICTRP, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A: NCT01790828, B1831078. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01790828 .	A5 - Studientyp
1026	NCT01800435	WHO ICTRP, Oslo University Hospital. A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor: NCT01800435, 2010-022668-11;EudraCTnr. 2010-022668-11. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01800435 .	A1 - Patientenpopulation
1027	NCT01808911	WHO ICTRP, University Hospital, Rouen. Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study): NCT01808911, 2011/090/HP. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01808911 .	A1 - Patientenpopulation
1028	NCT01810666	WHO ICTRP, Bayer. Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A: NCT01810666, 2014-001362-10;16287. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810666 .	A5 - Studientyp
1029	NCT01811875	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic OptivateTreatment in Subjects With Severe Haemophilia A: NCT01811875, 8VWF07. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01811875 .	A5 - Studientyp
1030	NCT01817868	WHO ICTRP, Bayer. Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients: NCT01817868, KG1210TR;16368. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01817868 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1031	NCT01830712	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors: NCT01830712, U1111-1114-9206;F7HAEM-3864. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01830712 .	A1 - Patientenpopulation
1032	NCT01856751	WHO ICTRP, Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepice i Skazy Krwotoczne Thrombus. Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa: NCT01856751, TGA-TEM. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856751 .	A1 - Patientenpopulation
1033	NCT01863758	WHO ICTRP, Octapharma. Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT01863758, GENA-21. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01863758 .	A5 - Studientyp
1034	NCT01882465	WHO ICTRP, Johnson & Johnson Vision Care, Inc. Corneal Staining Associated With Daily Disposable Beauty Contact Lenses: NCT01882465, CR-5360. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01882465 .	A1 - Patientenpopulation
1035	NCT01913405	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures: NCT01913405, 261204. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913405 .	A5 - Studientyp
1036	NCT01921855	WHO ICTRP, Bayer. Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors: NCT01921855, 2008-000117-29;13787. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921855 .	A2 - Intervention
1037	NCT01945593	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A: NCT01945593, 2013-002236-24;261302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593 .	A5 - Studientyp
1038	NCT01949792	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors: NCT01949792, 2013-000040-26;U1111-1138-2521;NN7777-4086. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01949792 .	A2 - Intervention
1039	NCT01959555	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain: NCT01959555, U1111-1136-7052;NOV-HEM-2013-01;HAEM-4076. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959555 .	A5 - Studientyp
1040	NCT01959919	WHO ICTRP, Pfizer. Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO: NCT01959919, B1831081. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959919 .	A5 - Studientyp
1041	NCT01965262	WHO ICTRP, Coopervision, Inc. A Clinical Assessment of the Hemacopolymer Daily Disposable Limbal Ring Soft Contact Lens: NCT01965262,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		CV13-545. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01965262 .	
1042	NCT01968655	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: NCT01968655, OBI-1-301a. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968655 .	A1 - Patientenpopulation
1043	NCT01988532	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia: NCT01988532, U1111-1138-3464;HAEM-4073. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988532 .	A5 - Studientyp
1044	NCT01992549	WHO ICTRP, Octapharma. Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII: NCT01992549, GENA-15. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992549 .	A5 - Studientyp
1045	NCT02018393	WHO ICTRP, Hospital Universitario La Paz. Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors: NCT02018393, PI-1405. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02018393 .	A1 - Patientenpopulation
1046	NCT02020369	WHO ICTRP, rEVO Biologics. Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT02020369, RB-FVIIa-006-13. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020369 .	A1 - Patientenpopulation
1047	NCT02027779	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A: NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02027779 .	A5 - Studientyp
1048	NCT02035384	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A: NCT02035384. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02035384 .	A5 - Studientyp
1049	NCT02035605	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals. A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients: NCT02035605, ALN-AT3SC-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02035605 .	A1 - Patientenpopulation
1050	NCT02048111	WHO ICTRP, Cangene Corporation. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B: NCT02048111, IB1001-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02048111 .	A1 - Patientenpopulation
1051	NCT02049099	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care: NCT02049099, Sobi.HAEM89-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02049099 .	A5 - Studientyp
1052	NCT02053792	WHO ICTRP, CSL Behring. A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		FP) in Patients With Hemophilia B: NCT02053792, 2012-005489-37; CSL654_3003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02053792 .	
1053	NCT02060305	WHO ICTRP, National Taiwan University Hospital. Intra-articular Bevacizumab for Recurrent Hemarthroses at Target Joints With Chronic Hemophilic Synovitis: NCT02060305, 201305041MINB. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02060305 .	A1 - Patientenpopulation
1054	NCT02061033	WHO ICTRP, Karolinska University Hospital. Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease: NCT02061033, GHMJA2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02061033 .	A1 - Patientenpopulation
1055	NCT02061072	WHO ICTRP, McMaster University. Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1: NCT02061072, 13-351-D. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02061072 .	A5 - Studientyp
1056	NCT02078427	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD): NCT02078427, 061001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02078427 .	A5 - Studientyp
1057	NCT02084810	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects: NCT02084810, 2013-003163-63; U1111-1145-6620; NN7777-4087. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02084810 .	A1 - Patientenpopulation
1058	NCT02093741	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS): NCT02093741, 061101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02093741 .	A5 - Studientyp
1059	NCT02108132	WHO ICTRP, Cairo University. Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia: NCT02108132, SC-HEM. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02108132 .	A5 - Studientyp
1060	NCT02116855	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children: NCT02116855, BCH-20140415. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02116855 .	A5 - Studientyp
1061	NCT02137850	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A: NCT02137850, 2013-004025-88; U1111-1148-1897; REec-2014-0898; JapicCTI-142577; NN7088-3908. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02137850 .	A1 - Patientenpopulation
1062	NCT02141074	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074, 2012-004867-38; U1111-1135-9557; JapicCTI-142611; NL53683.091.15; NN7999-3895. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02141074 .	A1 - Patientenpopulation
1063	NCT02165462	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Bilateral Deficit Phenomenon in Patients With Haemophilic Arthropathy: NCT02165462,	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		PROPRIO-HE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02165462 .	
1064	NCT02165592	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia: NCT02165592, UCAM-2;UCAM-2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02165592 .	A5 - Studientyp
1065	NCT02170402	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. China ADVATE PTP Study: NCT02170402, 061301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02170402 .	A5 - Studientyp
1066	NCT02172950	WHO ICTRP, CSL Behring. An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02172950, 2013-003262-13;CSL627_3001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02172950 .	A5 - Studientyp
1067	NCT02190149	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS: NCT02190149, 061302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02190149 .	A5 - Studientyp
1068	NCT02191436	WHO ICTRP, ANA TORRES-ORTUÑO. Adherence to Treatment in Hemophilia: NCT02191436, ADHE;ADHERENCE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02191436 .	A5 - Studientyp
1069	NCT02196207	WHO ICTRP, Margaret Ragni. Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial: NCT02196207, PRO14020038. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196207 .	A5 - Studientyp
1070	NCT02197611	WHO ICTRP, Universidad de Murcia. Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia: NCT02197611, Haemo-Adhaesione;Haemo Adhaesione. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197611 .	A5 - Studientyp
1071	NCT02198014	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee: NCT02198014, ARTHROPAT;ARTHROPATHY. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02198014 .	A2 - Intervention
1072	NCT02198040	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow: NCT02198040, ELBOW;ELBOW. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02198040 .	A2 - Intervention
1073	NCT02198430	WHO ICTRP, Universidad de Murcia. Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia: NCT02198430, HOLISTIC;Hemo-HOLISTIC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02198430 .	A5 - Studientyp
1074	NCT02199639	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili: NCT02199639, ibHEro;ibHEro. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02199639 .	A5 - Studientyp
1075	NCT02199717	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia:	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT02199717, 1000039947. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199717 .	
1076	NCT02207218	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan: NCT02207218, U1111-1144-8212;NN7008-4105. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207218 .	A5 - Studientyp
1077	NCT02207894	WHO ICTRP, Haemophilia Centre Rhine Main. A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI: NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207894 .	A1 - Patientenpopulation
1078	NCT02213250	WHO ICTRP, Pfizer. An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B: NCT02213250, 2015-003027-61;B1821048. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02213250 .	A1 - Patientenpopulation
1079	NCT02225483	WHO ICTRP, CancerCare Manitoba. Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function: NCT02225483, H2013:304. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225483 .	A5 - Studientyp
1080	NCT02229331	WHO ICTRP, Universitaire Ziekenhuizen Leuven. Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait: NCT02229331, 3DMKFM_haemo1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02229331 .	A5 - Studientyp
1081	NCT02231944	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replene®-VF in Severe Haemophilia B Patients: NCT02231944, R9VFSE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02231944 .	A1 - Patientenpopulation
1082	NCT02234323	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. 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, 2013-005512-10;997HA306. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02234323 .	A1 - Patientenpopulation
1083	NCT02241694	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives: NCT02241694, U1111-1147-4202;F7HAEM-4146. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02241694 .	A5 - Studientyp
1084	NCT02246868	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients: NCT02246868, 8VWFSE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02246868 .	A5 - Studientyp
1085	NCT02246881	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Haemophilia A: NCT02246881, 8VWFPK. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02246881 .	
1086	NCT02246894	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A: NCT02246894, 8VWF05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02246894 .	A5 - Studientyp
1087	NCT02250482	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery: NCT02250482, 8VWF02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02250482 .	A1 - Patientenpopulation
1088	NCT02250560	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery: NCT02250560, R9VFCIMS. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02250560 .	A1 - Patientenpopulation
1089	NCT02250573	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery: NCT02250573, R9VFSUR. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02250573 .	A1 - Patientenpopulation
1090	NCT02253693	WHO ICTRP, University of Valencia. Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry: NCT02253693, H14-23641. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02253693 .	A5 - Studientyp
1091	NCT02256917	WHO ICTRP, Octapharma. Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT02256917, GENA-21B. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02256917 .	A5 - Studientyp
1092	NCT02263066	WHO ICTRP, Bayer. Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rF? Contained Regular Prophylaxis: NCT02263066, 17653. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263066 .	A5 - Studientyp
1093	NCT02263456	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B: NCT02263456, RP9VFPK. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02263456 .	A1 - Patientenpopulation
1094	NCT02263469	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years: NCT02263469, R9VF03. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02263469 .	A1 - Patientenpopulation
1095	NCT02279199	WHO ICTRP, Oregon Health and Science University. Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM): NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02279199 .	A5 - Studientyp
1096	NCT02280265	WHO ICTRP, Nanjing Medical University. Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A: NCT02280265, Prophylaxis201407008-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02280265 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1097	NCT02282410	WHO ICTRP, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02282410, 2014-053-01. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02282410 .	A5 - Studientyp
1098	NCT02284789	WHO ICTRP, Bayer. Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation: NCT02284789, 17819. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284789 .	A5 - Studientyp
1099	NCT02300519	WHO ICTRP, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case: NCT02300519, 2014-A01734-43;1408185. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300519 .	A5 - Studientyp
1100	NCT02306694	WHO ICTRP, Oregon Health and Science University. Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A: NCT02306694, e11104;e11104. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02306694 .	A5 - Studientyp
1101	NCT02319070	WHO ICTRP, Bayer. 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece: NCT02319070, KG1411GR;17493. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319070 .	A5 - Studientyp
1102	NCT02324517	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders: NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02324517 .	A5 - Studientyp
1103	NCT02336178	WHO ICTRP, Pfizer. Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China: NCT02336178, 2016-000765-22;B1821052. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336178 .	A1 - Patientenpopulation
1104	NCT02362581	WHO ICTRP, Chulalongkorn University. Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A: NCT02362581, 3125055. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02362581 .	A5 - Studientyp
1105	NCT02380222	WHO ICTRP, Adelphi Values LLC. Patient-Reported Outcome Questionnaire for Systemic Mastocytosis: NCT02380222, BL7064A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02380222 .	A1 - Patientenpopulation
1106	NCT02389205	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia: NCT02389205, TSGH-105-165. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02389205 .	A2 - Intervention
1107	NCT02392156	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-ReporteD Outcomes: NCT02392156, 997HA401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392156 .	A5 - Studientyp
1108	NCT02396342	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B: NCT02396342, CT-AMT-060-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02396342 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1109	NCT02396862	WHO ICTRP, Bayer. Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment: NCT02396862, KG1301;17285. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02396862 .	A5 - Studientyp
1110	NCT02402829	WHO ICTRP, Children's Mercy Hospital Kansas City. A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture: NCT02402829, 14040182. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02402829 .	A5 - Studientyp
1111	NCT02418793	WHO ICTRP, Opko Biologics. A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B: NCT02418793, CP-5-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418793 .	A2 - Intervention
1112	NCT02433782	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT02433782, He-Fascial. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02433782 .	A1 - Patientenpopulation
1113	NCT02439710	WHO ICTRP, McMaster University. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 2: NCT02439710, HIREB-15-260D. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02439710 .	A5 - Studientyp
1114	NCT02448680	WHO ICTRP, LFB USA, Inc. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa: NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02448680 .	A1 - Patientenpopulation
1115	NCT02453542	WHO ICTRP, Karolinska Institutet. Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors: NCT02453542, 202100-2973. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453542 .	A1 - Patientenpopulation
1116	NCT02461992	WHO ICTRP, Pfizer. Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A: NCT02461992, 2015-003685-88;B1831082. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02461992 .	A2 - Intervention
1117	NCT02470871	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of the Pharmacokinetics and Safety of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) in Patients With Congenital Factor VII Deficiency: NCT02470871, 2014-002982-32;CSL689_1002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02470871 .	A1 - Patientenpopulation
1118	NCT02476942	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476942 .	A5 - Studientyp
1119	NCT02479087	WHO ICTRP, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients: NCT02479087, FCG-CNS-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02479087 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1120	NCT02483208	WHO ICTRP, Bayer. Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate: NCT02483208, 2014-005173-36;17608. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02483208 .	A2 - Intervention
1121	NCT02484092	WHO ICTRP, Pfizer. A Gene Therapy Study for Hemophilia B: NCT02484092, SPK-9001-101;C0371005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484092 .	A1 - Patientenpopulation
1122	NCT02484586	WHO ICTRP, Brien Holden Vision. Dispensing Study to Assess the Visual Performance of Optimised Prototype Contact Lenses: NCT02484586, CRT02014-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484586 .	A1 - Patientenpopulation
1123	NCT02484638	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors: NCT02484638, 2012-001309-26;CSL689_2001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484638 .	A1 - Patientenpopulation
1124	NCT02490787	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects: NCT02490787, 2014-003793-16;U1111-1161-1501;NL53826.018.15;NN7415-4159. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02490787 .	A2 - Intervention
1125	NCT02492984	WHO ICTRP, Pfizer. PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A: NCT02492984, 2015-005040-33;B1831083. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02492984 .	A5 - Studientyp
1126	NCT02502149	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Pharmacokinetics and Safety of rFVIII Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale: NCT02502149, 2014-003895-21;997HA309. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02502149 .	A2 - Intervention
1127	NCT02506023	WHO ICTRP, Emory University. Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers: NCT02506023, IRB00080329. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506023 .	A2 - Intervention
1128	NCT02512211	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Validation of Questionnaires HAL and HEP: NCT02512211, VALIDATION;VALIDATION;VALIDATION;VALIDATION. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02512211 .	A5 - Studientyp
1129	NCT02512250	WHO ICTRP, Swiss Hemophilia Network. Swiss Hemophilia Registry: NCT02512250, 2014-0667. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02512250 .	A5 - Studientyp
1130	NCT02528968	WHO ICTRP, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A: NCT02528968, 2015-MED-13. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02528968 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1131	NCT02540187	WHO ICTRP, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients: NCT02540187, 1108164. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02540187 .	A2 - Intervention
1132	NCT02541942	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial: NCT02541942, 2015-001919-13;U1111-1169-6103;NN1731-4214. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02541942 .	A2 - Intervention
1133	NCT02546622	WHO ICTRP, American Thrombosis and Hemostasis Network. ATHN 2: Factor Switching Study: NCT02546622. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02546622 .	A5 - Studientyp
1134	NCT02548143	WHO ICTRP, LFB USA, Inc. LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures: NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02548143 .	A1 - Patientenpopulation
1135	NCT02554526	WHO ICTRP, Nara Medical University. Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT02554526, J150100036. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02554526 .	A1 - Patientenpopulation
1136	NCT02568202	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S): NCT02568202, U1111-1171-8168;HAEM-4268. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568202 .	A1 - Patientenpopulation
1137	NCT02569359	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. Efficacy and Safety of Shea Nut Oil in Hemophilic Arthropathy: NCT02569359, 1-104-05-041. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02569359 .	A1 - Patientenpopulation
1138	NCT02576795	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients: NCT02576795, 2014-003880-38;BMN270-201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576795 .	A2 - Intervention
1139	NCT02581735	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia: NCT02581735, uPatient;uPatient. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02581735 .	A2 - Intervention
1140	NCT02581969	WHO ICTRP, Bayer. Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A.": NCT02581969, 18251. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02581969 .	A5 - Studientyp
1141	NCT02582060	WHO ICTRP, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography: NCT02582060, 14-00030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582060 .	A5 - Studientyp
1142	NCT02582450	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia: NCT02582450, Veritas-Validation. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582450 .	
1143	NCT02585635	WHO ICTRP, Neuroscience Research Australia. Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia: NCT02585635, H15-263263. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585635 .	A5 - Studientyp
1144	NCT02585960	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 855 PK-guided Dosing: NCT02585960, 2014-005477-37;261303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960 .	A2 - Intervention
1145	NCT02586012	WHO ICTRP, Craig Seaman. Weight-based Dosing in Hemophilia A: NCT02586012, PRO15010061. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586012 .	A2 - Intervention
1146	NCT02601170	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy: NCT02601170, 2-102-05-019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601170 .	A1 - Patientenpopulation
1147	NCT02610127	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A: NCT02610127, 241302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02610127 .	A1 - Patientenpopulation
1148	NCT02615691	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP): NCT02615691, 261203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691 .	A1 - Patientenpopulation
1149	NCT02618915	WHO ICTRP, Dimension Therapeutics. Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02618915, 101HEMB01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02618915 .	A1 - Patientenpopulation
1150	NCT02622646	WHO ICTRP, Hospital Universitario La Fe. Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients: NCT02622646, HUF-OCT-2015-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622646 .	A5 - Studientyp
1151	NCT02634424	WHO ICTRP, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A: NCT02634424, P140701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634424 .	A5 - Studientyp
1152	NCT02634723	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A: NCT02634723, 061501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634723 .	A1 - Patientenpopulation
1153	NCT02634918	WHO ICTRP, Northwell Health. Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers: NCT02634918, #15-145. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634918 .	A2 - Intervention
1154	NCT02674997	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. GAS-Hem Feasibility Study: NCT02674997, 001501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674997 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1155	NCT02695160	WHO ICTRP, Sangamo Therapeutics. Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B: NCT02695160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02695160 .	A1 - Patientenpopulation
1156	NCT02697370	WHO ICTRP, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A: NCT02697370, 12/SC/0363. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02697370 .	A2 - Intervention
1157	NCT02716194	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 826 Dose-Escalation Safety Study: NCT02716194, 2015-004079-60;291501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716194 .	A5 - Studientyp
1158	NCT02718677	WHO ICTRP, Pfizer. Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment: NCT02718677, B1831088. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02718677 .	A5 - Studientyp
1159	NCT02726139	WHO ICTRP, Boston VA Research Institute, Inc. Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation: NCT02726139, BVARI_GG_2016_1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02726139 .	A1 - Patientenpopulation
1160	NCT02727647	WHO ICTRP, Chulalongkorn University. Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients: NCT02727647, 3125056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727647 .	A5 - Studientyp
1161	NCT02740413	WHO ICTRP, Pfizer. Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study: NCT02740413, B1821054. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02740413 .	A5 - Studientyp
1162	NCT02750085	WHO ICTRP, Victor Blanchette. Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia: NCT02750085, myPKFiT™ Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02750085 .	A5 - Studientyp
1163	NCT02764489	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study (FEIBA STAR): NCT02764489. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02764489 .	A1 - Patientenpopulation
1164	NCT02776826	WHO ICTRP, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry Pilot Study: NCT02776826, WBDR Pilot Phase. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02776826 .	A5 - Studientyp
1165	NCT02781766	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia: NCT02781766, 2012-765. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02781766 .	A5 - Studientyp
1166	NCT02785718	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. The Proteins of the Contact Activation System: NCT02785718, 2012.785. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02785718 .	A1 - Patientenpopulation
1167	NCT02796222	WHO ICTRP, University of British Columbia. Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia: NCT02796222, CAN-FAB-15-	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		10911. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02796222 .	
1168	NCT02800941	WHO ICTRP, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Bleeding Frequency Under Anticoagulant Treatment in Pulmonary Hypertension: NCT02800941. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800941 .	A1 - Patientenpopulation
1169	NCT02803502	WHO ICTRP, Brugmann University Hospital. Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis?: NCT02803502, CHUB-PK TGT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803502 .	A5 - Studientyp
1170	NCT02807753	WHO ICTRP, University of Miami. The Hemophilia Ultrasound Project: NCT02807753, 20151156. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807753 .	A5 - Studientyp
1171	NCT02825667	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Hemophilic Arthropathy of Ankle: NCT02825667, AnHe-Fascial. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825667 .	A2 - Intervention
1172	NCT02825706	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Educational Physiotherapy in Haemophilia: NCT02825706, EducationalPhys. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825706 .	A2 - Intervention
1173	NCT02830477	WHO ICTRP, Bayer. Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis: NCT02830477, KV1601;18559. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02830477 .	A5 - Studientyp
1174	NCT02834130	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Input of a Multidisciplinary Device to Accompany the Announce of Diagnosis for Young Children With Serious Constitutional Hemorrhagic Disease and Their Families: NCT02834130, 2014-A00367-40;2014-05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834130 .	A1 - Patientenpopulation
1175	NCT02851082	WHO ICTRP, University Hospital, Toulouse. Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study: NCT02851082, 15 7674 03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02851082 .	A2 - Intervention
1176	NCT02866526	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia: NCT02866526, 2016-30. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866526 .	A5 - Studientyp
1177	NCT02870114	WHO ICTRP, University of Minho. National Survey of People With Haemophilia in Portugal: NCT02870114, 520101.ID1825. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02870114 .	A5 - Studientyp
1178	NCT02870452	WHO ICTRP, University of Minho. Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia:	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT02870452, RCT520101.ID1825. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02870452 .	
1179	NCT02888223	WHO ICTRP, Sinocelltech Ltd. Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A: NCT02888223, SCT800HA1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888223 .	A2 - Intervention
1180	NCT02895945	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 802 in CHA With Inhibitors: NCT02895945, 2015-005521-39;241502. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02895945 .	A1 - Patientenpopulation
1181	NCT02908243	WHO ICTRP, Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis. Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan: NCT02908243, 141115. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908243 .	A5 - Studientyp
1182	NCT02911233	WHO ICTRP, University Hospital, Caen. Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity: NCT02911233, 13-136. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02911233 .	A2 - Intervention
1183	NCT02912143	WHO ICTRP, Ludwig-Maximilians - University of Munich. German Pediatric Hemophilia Research Database: NCT02912143, DRKS00011101;GEPHARD. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02912143 .	A5 - Studientyp
1184	NCT02919800	WHO ICTRP, Opko Biologics. A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male: NCT02919800, CP-5-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919800 .	A1 - Patientenpopulation
1185	NCT02921945	WHO ICTRP, Sinocelltech Ltd. Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A: NCT02921945, SCT800HA3;SCT800HA3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02921945 .	A2 - Intervention
1186	NCT02922231	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea: NCT02922231, 251501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02922231 .	A1 - Patientenpopulation
1187	NCT02930317	WHO ICTRP, Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co.,Ltd. Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (rFVIII) Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02930317, CTTQ-NXBYZ;CTTQ-NXBYZ. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02930317 .	A1 - Patientenpopulation
1188	NCT02937831	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. RIXUBIS Drug Use-Result Survey (Japan): NCT02937831, 251601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937831 .	A1 - Patientenpopulation
1189	NCT02938156	WHO ICTRP, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. UK - EHL Outcomes Registry: NCT02938156, RFH/9782. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938156 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1190	NCT02938585	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A: NCT02938585, U1111-1150-0765;CTR20160811;2013-004791-35;NN7008-4028. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938585 .	A5 - Studientyp
1191	NCT02941354	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A: NCT02941354, 2015-004379-56;U1111-1175-1191;NN7008-4239. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941354 .	A2 - Intervention
1192	NCT02941783	WHO ICTRP, Bayer. Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients: NCT02941783, 2015/01011;18706. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941783 .	A5 - Studientyp
1193	NCT02954575	WHO ICTRP, Octapharma. Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02954575, WIL-27. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954575 .	A5 - Studientyp
1194	NCT02962765	WHO ICTRP, Octapharma. Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ: NCT02962765, GENA-99. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02962765 .	A5 - Studientyp
1195	NCT02971930	WHO ICTRP, Bayer. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: NCT02971930, 19144. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02971930 .	A5 - Studientyp
1196	NCT02971969	WHO ICTRP, Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02971969, 101HEMB02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02971969 .	A1 - Patientenpopulation
1197	NCT02974855	WHO ICTRP, Pfizer. PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia: NCT02974855. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02974855 .	A5 - Studientyp
1198	NCT02976753	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products: NCT02976753, Sobi.Elocta-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976753 .	A5 - Studientyp
1199	NCT02979119	WHO ICTRP, PedNet Haemophilia Research Foundation. The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry): NCT02979119, Version 5.1 June 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02979119 .	A5 - Studientyp
1200	NCT02996942	WHO ICTRP, Lund University. Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A: NCT02996942, 2012/118. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02996942 .	A5 - Studientyp
1201	NCT02999308	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children: NCT02999308,	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		CHIPS. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02999308 .	
1202	NCT03001830	WHO ICTRP, University College, London. Gene Therapy for Haemophilia A: NCT03001830, 2016-000925-38;MR/L013185/1;UCL 13/0076. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001830 .	A2 - Intervention
1203	NCT03002480	WHO ICTRP, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography: NCT03002480, 16-00501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03002480 .	A1 - Patientenpopulation
1204	NCT03003533	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. A Gene Transfer Study for Hemophilia A: NCT03003533. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003533 .	A2 - Intervention
1205	NCT03006965	WHO ICTRP, Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis. Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®: NCT03006965, STH-OCT-2016-01;PK HemoA-SP. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03006965 .	A5 - Studientyp
1206	NCT03009591	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Fascial Therapy in Elbow Hemophilic Arthropathy: NCT03009591, HeL-Fascial. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009591 .	A1 - Patientenpopulation
1207	NCT03034044	WHO ICTRP, Pfizer. Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe: NCT03034044, B1831086. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03034044 .	A1 - Patientenpopulation
1208	NCT03054389	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews: NCT03054389, 001601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03054389 .	A1 - Patientenpopulation
1209	NCT03054662	WHO ICTRP, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast: NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03054662 .	A2 - Intervention
1210	NCT03055611	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B: NCT03055611, Sobi.HAEM89-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03055611 .	A5 - Studientyp
1211	NCT03061201	WHO ICTRP, Sangamo Therapeutics. Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT03061201, SB-525-1603. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061201 .	A2 - Intervention
1212	NCT03075670	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B: NCT03075670. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075670 .	A1 - Patientenpopulation
1213	NCT03079063	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed Co. Study Comparing the Pharmacokinetic of Biosimilar Eptacog Alfa With Novoseven®, in Patients With	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Congenital Factor VII Deficiency: NCT03079063, UGA2014-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03079063 .	
1214	NCT03091751	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. Efficacy and Safety of AlphaNine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B: NCT03091751, IG-404-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091751 .	A1 - Patientenpopulation
1215	NCT03093480	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. 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. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093480 .	A1 - Patientenpopulation
1216	NCT03095287	WHO ICTRP, Grifols Therapeutics LLC. Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy: NCT03095287, GBI1406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095287 .	A1 - Patientenpopulation
1217	NCT03103542	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. Study of rFVIII Fc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies: NCT03103542, 2017-000065-73;Sobi.Elocta-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03103542 .	A1 - Patientenpopulation
1218	NCT03136003	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03136003, 1000054948. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136003 .	A2 - Intervention
1219	NCT03154437	WHO ICTRP, Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437 .	A1 - Patientenpopulation
1220	NCT03157154	WHO ICTRP, Nantes University Hospital. Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies: NCT03157154, RC17_0150. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157154 .	A2 - Intervention
1221	NCT03159663	WHO ICTRP, Assiut University. Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients: NCT03159663, Assiut1987. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03159663 .	A5 - Studientyp
1222	NCT03161626	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. Registry Study of COAGADEX® Patients With Moderate or Severe Hereditary Factor X Deficiency Undergoing Major Surgery: NCT03161626, Ten06. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161626 .	A1 - Patientenpopulation
1223	NCT03168685	WHO ICTRP, Healthcare Innovation Technology Lab. Hemophilia Mobile App Usability Pilot: NCT03168685, Pro00021564. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03168685 .	A2 - Intervention
1224	NCT03169972	WHO ICTRP, Shire. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey: NCT03169972, 261601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972 .	A5 - Studientyp
1225	NCT03179748	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Study Investigating Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients: NCT03179748, U1111-1171-9845;NN7008-4253.	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03179748 .	
1226	NCT03184025	WHO ICTRP, Neslihan Tekçe. Effect of Surface Sealant Application on Clinical Performance Occlusal Restorations: NCT03184025, 2014/239. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184025 .	A1 - Patientenpopulation
1227	NCT03185897	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia: NCT03185897, 201601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03185897 .	A2 - Intervention
1228	NCT03186677	WHO ICTRP, ISU Abxis Co., Ltd. Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients: NCT03186677, ISU304-001/CB2679d. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03186677 .	A1 - Patientenpopulation
1229	NCT03188913	WHO ICTRP, Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute. Factor XIII in Major Burns Coagulation: NCT03188913, PR(ATR)341/2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188913 .	A1 - Patientenpopulation
1230	NCT03191799	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT03191799. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799 .	A1 - Patientenpopulation
1231	NCT03196297	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors: NCT03196297, U1111-1179-3872;2016-000614-29;JapicCTI-173682;NN7415-4255. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196297 .	A2 - Intervention
1232	NCT03199794	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice: NCT03199794, 241501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03199794 .	A1 - Patientenpopulation
1233	NCT03204539	WHO ICTRP, University of California, Davis. INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF: NCT03204539, 988465. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03204539 .	A1 - Patientenpopulation
1234	NCT03205163	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A): NCT03205163. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03205163 .	A2 - Intervention
1235	NCT03217032	WHO ICTRP, Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. Gene Modified Stem Cells for Hemophilia A and B: NCT03217032, GIMI-IRB-17007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03217032 .	A2 - Intervention
1236	NCT03237273	WHO ICTRP, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound:	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT03237273, 63143. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237273 .	
1237	NCT03248141	WHO ICTRP, Pfizer. Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns: NCT03248141, HEMOBAFS;B1821056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248141 .	A2 - Intervention
1238	NCT03264014	WHO ICTRP, University of Pretoria. Combining Registry Data in Haemophilia: TARGET H: NCT03264014, UP TARGET H. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03264014 .	A5 - Studientyp
1239	NCT03272568	WHO ICTRP, Emory University. Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers: NCT03272568, IRB00095067. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03272568 .	A1 - Patientenpopulation
1240	NCT03276130	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B: NCT03276130, Sobi.HAEM89-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03276130 .	A5 - Studientyp
1241	NCT03286153	WHO ICTRP, Bloodworks. Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing: NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03286153 .	A2 - Intervention
1242	NCT03287999	WHO ICTRP, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B: NCT03287999, 11296. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287999 .	A5 - Studientyp
1243	NCT03299699	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia: NCT03299699, 2017-06. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03299699 .	A2 - Intervention
1244	NCT03301376	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort: NCT03301376, 2016-51. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03301376 .	A2 - Intervention
1245	NCT03307980	WHO ICTRP, Pfizer. Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B: NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101;C0371003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307980 .	A1 - Patientenpopulation
1246	NCT03313531	WHO ICTRP, Lund University. Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay: NCT03313531, TGA1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313531 .	A2 - Intervention
1247	NCT03315455	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Efficizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455 .	A2 - Intervention
1248	NCT03327779	WHO ICTRP, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry: NCT03327779,	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		WBDR. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03327779 .	
1249	NCT03344003	WHO ICTRP, Octapharma. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate: NCT03344003, WIL-26. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03344003 .	A1 - Patientenpopulation
1250	NCT03358836	WHO ICTRP, Bloodworks. Joint Health Study: NCT03358836, Joint Health Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03358836 .	A1 - Patientenpopulation
1251	NCT03360149	WHO ICTRP, University Hospital, Brest. Health Practice of Hemophilia Patient Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children: NCT03360149, ECHANGE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03360149 .	A1 - Patientenpopulation
1252	NCT03361137	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137 .	A1 - Patientenpopulation
1253	NCT03363321	WHO ICTRP, Pfizer. PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia: NCT03363321, 2017-001255-31;B7841003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03363321 .	A2 - Intervention
1254	NCT03364998	WHO ICTRP, Bayer. BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product: NCT03364998. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03364998 .	A2 - Intervention
1255	NCT03369444	WHO ICTRP, University College, London. A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT): NCT03369444, UCL/15/0552. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03369444 .	A1 - Patientenpopulation
1256	NCT03370172	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects: NCT03370172, 2015-005576-22;201501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370172 .	A2 - Intervention
1257	NCT03370913	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients: NCT03370913, 2017-003215-19;BMN 270-301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370913 .	A2 - Intervention
1258	NCT03372993	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed Co. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate Immunogenicity of AryoSeven: NCT03372993, ARY2016-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372993 .	A1 - Patientenpopulation
1259	NCT03376516	WHO ICTRP, Octapharma. Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT03376516, WIL-30. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03376516 .	A5 - Studientyp
1260	NCT03379974	WHO ICTRP, Nationwide Children's Hospital. Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03379974, IRB17-00290. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03379974 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1261	NCT03380780	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780 .	A1 - Patientenpopulation
1262	NCT03384277	WHO ICTRP, Zhang Lei. Trial of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab: NCT03384277, IHBDH-IIT2017006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384277 .	A1 - Patientenpopulation
1263	NCT03392974	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg: NCT03392974, 2017-003573-34;BMN 270-302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03392974 .	A2 - Intervention
1264	NCT03399149	WHO ICTRP, University Hospital, Grenoble. Systematic Evaluation by an Intensivist of Hematological Malignancy Patients Presenting With Acute Respiratory or Hemodynamic Failure: NCT03399149, 2017-A00411-52;CARE HEMA (38RC16.238). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399149 .	A1 - Patientenpopulation
1265	NCT03405337	WHO ICTRP, Bayer. Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies: NCT03405337, 19529. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03405337 .	A5 - Studientyp
1266	NCT03407651	WHO ICTRP, Catalyst Biosciences. Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B: NCT03407651, MAA-201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03407651 .	A1 - Patientenpopulation
1267	NCT03430154	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Awareness, Care, and Treatment In Obesity Management of Patients With Hemophilia (ACTION) to Inform Hemophilia Obesity Patient Empowerment (HOPE): NCT03430154, U1111-1199-8271;HAEM-4414. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03430154 .	A2 - Intervention
1268	NCT03432520	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. Long-Term Safety and Efficacy of SPK-8011 in Males With Hemophilia A: NCT03432520. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03432520 .	A2 - Intervention
1269	NCT03449342	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Research Study to Look at Side Effects During Regular Injection With Factor VIII Medicine Named Turoctocog Alfa for a 8 Weeks Period: NCT03449342, 2017-002281-46;U1111-1179-5950;NN7008-4304. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03449342 .	A5 - Studientyp
1270	NCT03481946	WHO ICTRP, Bayer. A Study to Assess Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Administration of BAY1093884 in Patients With Severe Hemophilia: NCT03481946, 19592. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03481946 .	A2 - Intervention
1271	NCT03485170	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. PET Imaging of Hemophilic Arthropathy: NCT03485170, 2-106-05-028. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485170 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485170 .	
1272	NCT03489291	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua: NCT03489291, CT-AMT-061-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03489291 .	A1 - Patientenpopulation
1273	NCT03499522	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Pain in Patients With Congenital Coagulopathies: NCT03499522, He-Pain Situation. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03499522 .	A1 - Patientenpopulation
1274	NCT03507582	WHO ICTRP, Nationwide Children's Hospital. Virtual Reality for Hemophilia: NCT03507582, IRB16-00403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03507582 .	A2 - Intervention
1275	NCT03520712	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients With Antibodies Against AAV5: NCT03520712, 2017-000662-29;BMN 270-203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520712 .	A2 - Intervention
1276	NCT03523624	WHO ICTRP, University of Padova. Factor XIII and Other Biomarkers in ST Segment Elevation Myocardial Infarction: NCT03523624, eXIST-DCTV. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523624 .	A1 - Patientenpopulation
1277	NCT03528551	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Research Study Looking at How a Factor VIII Medicine Called Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) Works in People With Haemophilia A: NCT03528551, U1111-1202-2780;2017-003788-36;JapicCTI-183952;NN7088-4410. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03528551 .	A5 - Studientyp
1278	NCT03529474	WHO ICTRP, Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe. Psychology and Physiotherapy Approach of Chronic Pain in Patients With Hemophilia: NCT03529474, 2017/0320. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529474 .	A2 - Intervention
1279	NCT03533504	WHO ICTRP, McMaster University. Web Accessible Population Pharmacokinetics Service - Hemophilia: Sources of Variability: NCT03533504, 14-601-D. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03533504 .	A2 - Intervention
1280	NCT03541811	WHO ICTRP, FH Campus Wien, University of Applied Sciences. Gait Examination in Patients With Hemophilia in Austria: NCT03541811, JOSEPHA Phase 1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03541811 .	A2 - Intervention
1281	NCT03549858	WHO ICTRP, McMaster University. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 3: NCT03549858, PROBE-3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549858 .	A2 - Intervention
1282	NCT03549871	WHO ICTRP, Genzyme, a Sanofi Company. A Study of Fitusiran in Severe Hemophilia A and B Patients Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis: NCT03549871, 2016-004087-19;ALN-AT3SC-009;U1111-1217-3270;EFC15110. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549871 .	A1 - Patientenpopulation
1283	NCT03565237	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. RIXUBIS	A1 -

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		PMS India (RIXUBIS PMS): NCT03565237, 251602. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03565237 .	Patientenpopulation
1284	NCT03569891	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients: NCT03569891. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03569891 .	A1 - Patientenpopulation
1285	NCT03584256	WHO ICTRP, University of Ljubljana. Vitamin D Status Among Competitive Female Gymnast and Swimmers After Winter Time: NCT03584256, 0120-177/2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584256 .	A1 - Patientenpopulation
1286	NCT03587116	WHO ICTRP, Pfizer. Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:C=2%): NCT03587116, 2017-001271-23;NAB PROTOCOL;C0371004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03587116 .	A1 - Patientenpopulation
1287	NCT03588299	WHO ICTRP, Bayer. Factor VIII Gene Therapy Study in Patients With Hemophilia A: NCT03588299, 2017-000806-39;19429. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03588299 .	A2 - Intervention
1288	NCT03596814	WHO ICTRP, Nantes University Hospital. MOTHIF II : THERAPEUTIC MANAGEMENT AND USE OF CLOTTING FACTORS IN HEMOPHILIA A & B IN FRANCE II: NCT03596814, RC17_0288. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03596814 .	A5 - Studientyp
1289	NCT03597022	WHO ICTRP, Bayer. Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors: NCT03597022, 2017-003324-67;19580. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03597022 .	A2 - Intervention
1290	NCT03598725	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. Low-dose ITI Strategy for Children in Hemophilia A With High-titer Inhibitor and Poor ITI Risk in China: NCT03598725, BCH-ITI-20180123. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598725 .	A1 - Patientenpopulation
1291	NCT03603275	WHO ICTRP, Bayer. Assessing Physician and Hemophilia A Patient Reasons and Expectations for Switching Treatment to Kovaltry: A Nested Study Within an Existing Registry: NCT03603275, 19866. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03603275 .	A5 - Studientyp
1292	NCT03615053	WHO ICTRP, McMaster University. Personalized Medicine for Canadians With Hemophilia: NCT03615053, PMCH Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03615053 .	A2 - Intervention
1293	NCT03619863	WHO ICTRP, American Thrombosis and Hemostasis Network. ATHN 7: Hemophilia Natural History Study: NCT03619863, ATHN 7. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03619863 .	A5 - Studientyp
1294	NCT03622476	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. Pharmacokinetic (PK)Research on Chinese Children of Hemophilia: NCT03622476, BCH-PK-20180630. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622476 .	A2 - Intervention
1295	NCT03623295	WHO ICTRP, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam. The Dynamic Interplay	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Between Bleeding Phenotype and Baseline Factor Level in Moderate and Mild Hemophilia A and B: NCT03623295, NL61564.018.17. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03623295 .	
1296	NCT03641703	WHO ICTRP, Freeline Therapeutics. A Study of Haemophilia B Patients Who Have Undergone Gene Therapy: NCT03641703, FLT180a-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03641703 .	A1 - Patientenpopulation
1297	NCT03655340	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France: NCT03655340, Sobi.Alprolix-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03655340 .	A1 - Patientenpopulation
1298	NCT03660774	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Study of the Impact of Hemophilia and Its Treatment on Brain Development, Thinking and Behaviour in Children With Hemophilia: NCT03660774, U1111-1202-3415;HAEM-4436. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03660774 .	A2 - Intervention
1299	NCT03690336	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Adverse Event Data Collection From External Registries on Nonacog Beta Pegol: NCT03690336, U1111-1212-4050;NN7999-4413. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03690336 .	A1 - Patientenpopulation
1300	NCT03695978	WHO ICTRP, Octapharma. Efficacy, Safety & Utilisation of Nuwiq, Octanate and Wilate in Previously Untreated & Minimally Treated Haemophilia A Patients: NCT03695978, GENA-25. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03695978 .	A1 - Patientenpopulation
1301	NCT03700229	WHO ICTRP, Peking Union Medical College Hospital. Study to Evaluate Rituximab and Bortezomib in Patients With Newly Diagnosed Acquired Hemophilia A: NCT03700229, PUMCH-AHA-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03700229 .	A1 - Patientenpopulation
1302	NCT03734588	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. Dose-finding Study of SPK-8016 Gene Therapy in Patients With Hemophilia A to Support Evaluation in Individuals With FVIII Inhibitors: NCT03734588. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734588 .	A2 - Intervention
1303	NCT03741881	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer™6): NCT03741881, U1111-1182-3359;NN7415-4322. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03741881 .	A2 - Intervention
1304	NCT03745924	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Study Following Males With Haemophilia B on Prophylaxis With Refixia/REBINYN: NCT03745924, U1111-1165-8657;EUPAS26592;NN7999-4031. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03745924 .	A1 - Patientenpopulation
1305	NCT03747653	WHO ICTRP, Kaifeng Pharmaceutical Co., Ltd. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Recombinant Human Coagulation Factor VIII-Fc Fusion Protein for Injection: NCT03747653, CTR20182090. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03747653 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1306	NCT03754790	WHO ICTRP, Genzyme, a Sanofi Company. Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: NCT03754790, 2018-002880-25;U1111-1210-0018;LTE15174. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03754790 .	A2 - Intervention
1307	NCT03797495	WHO ICTRP, Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Study of Individuals Affected With Hypoplasminogenemia: NCT03797495, HISTORY. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03797495 .	A1 - Patientenpopulation
1308	NCT03815318	WHO ICTRP, Sinocelltech Ltd. Evaluation of SCT800 in Prophylaxis Therapy on Previous Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT03815318, SCT800-A 302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03815318 .	A5 - Studientyp
1309	NCT03818529	WHO ICTRP, American Thrombosis and Hemostasis Network. ATHN 8: PUPs Matter Study: NCT03818529, ATHN 8. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03818529 .	A1 - Patientenpopulation
1310	NCT03818763	WHO ICTRP, Parameswaran Hari. Gene Therapy Trial for Platelet Derived Factor VIII Production in Hemophilia A: NCT03818763, PRO00033763. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03818763 .	A2 - Intervention
1311	NCT03824522	WHO ICTRP, Shire. A Post Marketing Surveillance Study for ADYNOVATE in South Korea: NCT03824522, 261603. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03824522 .	A5 - Studientyp
1312	NTR2094	WHO ICTRP, Academic Medical Center. The influence of statin therapy on DDAVP response in patients with Type 1 von Willebrand disease or mild Hemophilia A: NTR2094, 2009-017060-17. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2094 .	A1 - Patientenpopulation
1313	NTR2543	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Optimisation of home treatment in hemophilia; Effects on compliance and quality of life after intervention by a trained hemophilia nurse: NTR2543, 2723516 / 2010-097 ;. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2543 .	A2 - Intervention
1314	NTR2686	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. Home treatment for haemophilia patients: NTR2686, 10-269/ C. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2686 .	A5 - Studientyp
1315	NTR2949	WHO ICTRP, Radboud University Nijmegen Medical Centre. Clinical validation of Factor VIII allo-antibody assays in patients with severe hemophilia A (PSTOL 15): NTR2949, NL19146.091.08. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2949 .	A5 - Studientyp
1316	NTR3098	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. Stop study: NTR3098, U1111-1121-7069. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3098 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		TC=3098.	
1317	NTR3240	WHO ICTRP, Academic Center Dentistry Amsterdam. The effect of chemotherapeutic agents and mechanical tongue cleaning on morning bad breath: NTR3240, NL34505.018.11. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3240 .	A1 - Patientenpopulation
1318	NTR4121	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Peri-Operative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia: NTR4121, 34911.07813 / 2013-243. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4121 .	A1 - Patientenpopulation
1319	NTR4548	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. Joint bleeds in Von Willebrand disease: Impact on joint integrity, -function and daily life: NTR4548, NL38989.041.12. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4548 .	A1 - Patientenpopulation
1320	NTR4561	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Measurement of gait variability in patients with and without hemophilic arthropathy; MOVE study: NTR4561, MEC-2014-086. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4561 .	A5 - Studientyp
1321	NTR4754	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. De waarde van echo en MRI bij de evaluatie van gewrichtsschade bij hemofilie: NTR4754, METC 14-274. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4754 .	A1 - Patientenpopulation
1322	NTR5274	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. Hemophilia and Atherosclerotic Plaque Imaging: an exploratory study: NTR5274, NL46624.042.13. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5274 .	A1 - Patientenpopulation
1323	NTR5284	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. Medial arterial calcification in patients with haemophilia: NTR5284, NL51599.042.14. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5284 .	A1 - Patientenpopulation
1324	NTR5383	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Rotterdam. DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild hemophilia A: NTR5383, NL53686.078.15. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5383 .	A5 - Studientyp
1325	NTR5438	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. MRI vessel wall characteristics of peripheral arteries and arterial stiffness in hemophilia patients: NTR5438, NL52159.042.15. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5438 .	A5 - Studientyp
1326	NTR6036	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Rotterdam.	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions: NTR6036, NL57682.078.16. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6036 .	
1327	NTR6769	WHO ICTRP, Van Creveldkliniek - UMC Utrecht. Do patients with haemophilia differ from the general population regarding sports activity and injuries?: NTR6769, NL69221.041.17. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6769 .	A5 - Studientyp
1328	NTR6947	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen met een erfelijke stollingsziekte: NTR6947, 13-792. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6947 .	A1 - Patientenpopulation
1329	NTR7523	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients: NTR7523, ABR: NL67754.078.18. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=7523 .	A2 - Intervention
1330	PER-058-14	WHO ICTRP, Pfizer Inc., Xintha: PER-058-14. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=058-14 .	A5 - Studientyp
1331	RBR-2jx9r5	WHO ICTRP, Centro de Hematologia e Hemoterapia - HEMOCENTRO - Campinas, SP, Brazil. Efficacy of Tranexamic Acid for Dental Extractions in patients with Inherited Bleeding Disorders: RBR-2jx9r5, Parecer nº. 1.502.128; Parecer nº. 1.511.894; Parecer nº. 2.237.096; Nº CAAE 27173414.4.1001.5404; Nº CAAE 27173414.4.3001.5440. URL: http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2jx9r5/ .	A2 - Intervention
1332	RBR-7zdk7k	WHO ICTRP, Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brazil. Functional and pain evaluation of people with Haemophilia: RBR-7zdk7k, Número do CAAE: 61126715.1.0000.0096; CEP: 2.629.131. URL: http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7zdk7k/ .	A2 - Intervention
1333	RBR-8z787r	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. - California, United States. A Study without Drug Intervention to Observe Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A: RBR-8z787r, CAAE: 79822317.3.0000.5404; Processo número 25351.708426/2017-11; BMN 270-902; CEP: 2.543.737. URL: http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8z787r/ .	A2 - Intervention
1334	TCTR20140128002	WHO ICTRP, Apexela, Co., Ltd. Efficacy and safety study of an Epoetin alfa in Thai patients under CAPD: TCTR20140128002, APXF001-01. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&ta	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		sk2=view1&id=917.	
1335	TCTR20170228002	WHO ICTRP, Thai Hematology Society. The safety and efficacy of plasma-derived factor VIII concentrate produced by National Blood Center, Thai Red Cross Society: TCTR20170228002. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&ta sk2=view1&id=2350 .	A5 - Studientyp
1336	TCTR20170512002	WHO ICTRP, NOVO NORDISK. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: TCTR20170512002, U1111-1179-3872. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&ta sk2=view1&id=2532 .	A2 - Intervention
1337	TCTR20170807003	WHO ICTRP, Apexcela Co., Ltd. A Study to Observe Pure Red Cell Aplasia (PRCA) Occurrence in Patients with Chronic Kidney Disease Who Used Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) at Ramathibodi Hospital: TCTR20170807003, APXF001-02. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&ta sk2=view1&id=2735 .	A1 - Patientenpopulation
1338	TCTR20170808001	WHO ICTRP, Apexcela Co., Ltd. A Retrospective Study of the Efficacy and Safety of Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) in Patients with Chronic Kidney Disease who continuously used Hema-Plus at Siriraj Hospital: TCTR20170808001, APXF001-03. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&ta sk2=view1&id=2737 .	A1 - Patientenpopulation
EU-CTR			
1339	2004-000219-24	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals. A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving fac: 2004-000219-24, 3082A-101342. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000219-24 .	A1 - Patientenpopulation
1340	2004-001623-38	EudraCT, Baxter AG. Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated: 2004-001623-38, 060103. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001623-38 .	A1 - Patientenpopulation
1341	2004-002648-88	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals. In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX): 2004-002648-88, 3090A-101795. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002648-88 .	
1342	2004-003727-12	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs. A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (: 2004-003727-12, 3082A-101711. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003727-12 .	A2 - Intervention
1343	2004-004868-69	EudraCT, ZLB Behring LLC. Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor / von Willebrand Factor Complex (Humate-P®) Using Individualized Dosing in Pediatric and Adult Surgical Subjects with von Willebrand's Disease: 2004-004868-69, AP7000_1-4002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004868-69 .	A1 - Patientenpopulation
1344	2004-005051-34	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. Efficacy and safety study of vWF SD-35-DH (WILFACTIN) in children under 6 years of age: 2004-005051-34, 42-73-305 / WIL1-0305. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005051-34 .	A1 - Patientenpopulation
1345	2005-000347-29	EudraCT, Baxter AG. ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A: 2005-000347-29, 060201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000347-29 .	A3 - Brückenkompator
1346	2005-000720-16	EudraCT, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII: 2005-000720-16, 3082B2-310-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000720-16 .	A3 - Brückenkompator
1347	2005-000891-42	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		same dose of activated: 2005-000891-42, NN1731-1668.	
1348	2005-001426-84	EudraCT, Octapharma AG. CLINICAL STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF WILATE IN CHILDREN < 6 YEARS OF AGE WITH INHERITED VON WILLEBRAND DISEASE: 2005-001426-84, WIL-14. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001426-84 .	A1 - Patientenpopulation
1349	2005-001579-37	EudraCT, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development. An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery: 2005-001579-37, 3082B2-311-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001579-37 .	A1 - Patientenpopulation
1350	2005-001746-17	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. EFFICACY AND SAFETY STUDY OF vWF SD-35-DH (WILFACTIN) IN PATIENTS UNDER LONG TERM PROPHYLAXIS: 2005-001746-17, 42-73-406/ WIL1-0406. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001746-17 .	A1 - Patientenpopulation
1351	2005-002757-45	EudraCT, Bayer HealthCare LLC/Biological Products. A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment: 2005-002757-45, 11859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002757-45 .	A5 - Studientyp
1352	2005-004435-22	EudraCT, Octapharma AG. INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEAMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE: 2005-004435-22, AVI-40-3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004435-22 .	A1 - Patientenpopulation
1353	2005-005103-41	EudraCT, Anne Mette Hvas. Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid: 2005-005103-41, 8200. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005103-41 .	A5 - Studientyp
1354	2005-005246-40	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs. A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		(BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe: 2005-005246-40, 3090A1-400-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005246-40 .	
1355	2005-005650-41	EudraCT, SESP. A Comparative, Randomized, Open-label, Multicenter Study, of Directly Observed Treatment of Chronic Hepatitis C (DOT) and auto administrated treatment with Copegus® (Ro 20-9963) and Pegasys® (Ro 25: 2005-005650-41, ML19953. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005650-41 .	A1 - Patientenpopulation
1356	2005-005697-71	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infu: 2005-005697-71, 060402. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005697-71 .	A1 - Patientenpopulation
1357	2005-005711-17	EudraCT, St. Jude Children's Research Hospital. AN OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B: 2005-005711-17, AGT4HB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17 .	A1 - Patientenpopulation
1358	2005-006186-14	EudraCT, KEDRION. Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previous: 2005-006186-14, KB037. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14 .	A1 - Patientenpopulation
1359	2006-000663-28	EudraCT, Bio Products Laboratory. An open multi-centre study in patients with von Willebrand Disease to investigate the pharmacokinetics, efficacy and safety of Optivate, a high purity, dual inactivated Factor VIII and Von Willebra: 2006-000663-28, 8VWF01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000663-28 .	A1 - Patientenpopulation
1360	2006-000664-85	EudraCT, Bio Products Laboratory. An Open Multi-centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of OPTIVATE®, a High Purity, Dual Inactivated Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrate, in Patients with von Willebrand Di: 2006-000664-85, 8VWF03. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2006-000664-85.	
1361	2006-001383-23	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. Efficacy, safety and pharmaco-economic assessment of secondary long term prophylaxis with highly purified, standardized, doubly virus inactivated FVIII/VWF concentrates in patients with severe, inh: 2006-001383-23, PROWILL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001383-23 .	A1 - Patientenpopulation
1362	2006-002635-24	EudraCT, Grifols Biological Inc. A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEŇ IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A: 2006-002635-24, GBI04-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002635-24 .	A5 - Studientyp
1363	2006-003148-51	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII: 2006-003148-51, F13CD-1725. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003148-51 .	A5 - Studientyp
1364	2006-004458-26	EudraCT, Bayer Healthcare LLC. Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY: 2006-004458-26, 12332. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004458-26 .	A6 - Studiendauer
1365	2006-004879-35	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital h: 2006-004879-35, NN1731-1804. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004879-35 .	A1 - Patientenpopulation
1366	2006-005575-17	EudraCT, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (ReFacto AF) in Child: 2006-005575-17, 3082B2-313-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005575-17 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1367	2007-000728-41	EudraCT, Maastricht clinic. A phase I/II trial testing nelfinavir, an inhibitor of Akt signaling, in combination with preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: 2007-000728-41, 06/02-29 jan'07. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000728-41 .	A1 - Patientenpopulation
1368	2007-003289-16	EudraCT, Tibotec Pharmaceuticals. A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with: 2007-003289-16, TMC435350-TiDP16-C201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16 .	A1 - Patientenpopulation
1369	2007-003718-32	EudraCT, Bayer HealthCare AG. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week proph: 2007-003718-32, BAY79-4980/12781. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003718-32 .	A3 - Brückenkomparator
1370	2007-004017-33	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals France. Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX: 2007-004017-33, 3090X1-4405. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004017-33 .	A1 - Patientenpopulation
1371	2007-004116-32	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. EFFICACY AND SAFETY STUDY OF WILFACTIN ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN PATIENTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE UNDERGOING MAJOR SURGICAL PROCEDURES: 2007-004116-32, Protocol WIL1-0609. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004116-32 .	A1 - Patientenpopulation
1372	2007-004371-19	EudraCT, Archemix Corp. A Phase 2 Pilot Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ARC1779 Injection in Patients with von Willebrand Factor-Related Platelet Function Disorders: 2007-004371-19, ARC1779-004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004371-19 .	A1 - Patientenpopulation
1373	2007-004834-18	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER,	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		SINGLE CENTER STUDY: 2007-004834-18, 060601. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004834-18 .	
1374	2007-005100-41	EudraCT, Aptevo Europe Limited. Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects with Haemophilia B: 2007-005100-41, IB1001-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005100-41 .	A1 - Patientenpopulation
1375	2007-005344-25	EudraCT, Foundation for Liver Research. High-dose versus standard-dose weight-based ribavirin in combination with peginterferon alfa-2a for patients infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4: 2007-005344-25, HCV 07-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005344-25 .	A1 - Patientenpopulation
1376	2008-001104-23	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A: 2008-001104-23, CSLCT-BIO-07-47. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001104-23 .	A3 - Brückenkomparator
1377	2008-001563-11	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Tr: 2008-001563-11, GENA-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001563-11 .	A3 - Brückenkomparator
1378	2008-001910-25	EudraCT, Octapharma AG. Pharmacokinetics of WILATE® and Haemate® P in von Willebrand type 3 patients - a prospective, randomised, controlled, open-labelled, 2-arm cross-over study: 2008-001910-25, WIL-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001910-25 .	A1 - Patientenpopulation
1379	2008-002037-67	EudraCT, Grifols Biologicals Inc. EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: 2008-002037-67, IG404/1.	A1 - Patientenpopulation
1380	2008-002157-21	EudraCT, NOVO NORDISK. A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate in Subjects with Haemophilia A: 2008-002157-21,	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NN7008-3522. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002157-21 .	
1381	2008-002456-24	EudraCT, Wyeth Research. A Post Authorization Safety Surveillance Study of Xyntha in Usual Care Settings: 2008-002456-24, 3082B2-4418. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002456-24 .	A5 - Studientyp
1382	2008-003855-65	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor: 2008-003855-65, 090701. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65 .	A1 - Patientenpopulation
1383	2008-003960-20	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects with Haemophilia A Sub-Trial: Safety and Efficacy: 2008-003960-20, NN7008-3543. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003960-20 .	A5 - Studientyp
1384	2008-004922-18	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Biostate® in Subjects with Von Willebrand Disease: 2008-004922-18, CSLCT-BIO-08-54. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004922-18 .	A1 - Patientenpopulation
1385	2008-005709-20	EudraCT, Tibotec Pharmaceuticals. An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily: 2008-005709-20, TMC435350-TiDP16-C202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005709-20 .	A1 - Patientenpopulation
1386	2008-005945-46	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A: 2008-005945-46, NN7008-3568. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005945-46 .	A5 - Studientyp
1387	2008-006424-54	EudraCT, Novo Nordisk A/S. An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		administration of Long Acting rFVIIa: 2008-006424-54, NN7128-1907. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006424-54 .	
1388	2008-006465-85	EudraCT, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI. Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated: 2008-006465-85, BENEFIX. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006465-85 .	A1 - Patientenpopulation
1389	2008-007016-15	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII: 2008-007016-15, RES.I.ST. NAÏVE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007016-15 .	A1 - Patientenpopulation
1390	2008-007019-33	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND F: 2008-007019-33, RES.I.ST. EXPERIENCED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007019-33 .	A1 - Patientenpopulation
1391	2008-007347-13	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. Advate (rAHF-PFM); Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated pa: 2008-007347-13, 060801. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007347-13 .	A2 - Intervention
1392	2008-007883-41	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency: 2008-007883-41, F13CD-3720(Mentor™2). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007883-41 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		41.	
1393	2008-007997-39	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings: 2008-007997-39, B1831004(3082B2-4432-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007997-39 .	A5 - Studientyp
1394	2008-008378-29	EudraCT, CHU de Saint-Etienne. A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction: 2008-008378-29, 0808128. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008378-29 .	A1 - Patientenpopulation
1395	2008-008435-29	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. A Non-Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Pediatric Subjects Less Than Twelve Years of Age With Severe Hemophilia: 2008-008435-29, 3082B2-4433-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008435-29 .	A5 - Studientyp
1396	2008-008436-93	EudraCT, Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings: 2008-008436-93, B1831006(3082B2-4434-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008436-93 .	A1 - Patientenpopulation
1397	2009-010147-14	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-dem: 2009-010147-14, Bay 14-2222/12948. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010147-14 .	A2 - Intervention
1398	2009-010172-21	EudraCT, Elena Santagostino. An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inh: 2009-010172-21, ENJOIH01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010172-21 .	A1 - Patientenpopulation
1399	2009-011055-43	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A: 2009-011055-43, GENA-08. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43 .	
1400	2009-011186-88	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. Desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) o en pacientes mínimamente tratados con componentes sanguíneos (MBCTP) al ser expuestos a concentrados de derivados plasmáticos: 2009-011186-88, ABB-09-001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011186-88 .	A1 - Patientenpopulation
1401	2009-012149-43	EudraCT, Bayer HealthCare AG. Ensayo aleatorizado, cruzado, abierto, en dos partes, para evaluar la farmacocinética, la eficacia y el perfil de seguridad de FVIII recombinante libre de proteínas plasmáticas formulado con sacaro: 2009-012149-43, BAY81-8973/12954. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012149-43 .	A2 - Intervention
1402	2009-012150-20	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma: 2009-012150-20, BAY81-8973/14319. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012150-20 .	A5 - Studientyp
1403	2009-013227-28	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (: 2009-013227-28, F8VR-0624. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013227-28 .	A3 - Brückenkompator
1404	2009-014295-21	EudraCT, Biogen Idec Hemophilia Inc. B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treat: 2009-014295-21, 998HB102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21 .	A1 - Patientenpopulation
1405	2009-015112-18	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Paediatric Subjects with Haemophilia A: 2009-015112-18, CSLCT-BIO-08-53. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015112-18 .	
1406	2009-016029-32	EudraCT, STRUTTURA SEMPLICE GESTIONE-ORG.-FUNZ. HUB EMOFILIA. MECHANISM OF ACTION AND EFFICACY OF AN ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN BASED ON MODULATION OF IMMUNE RESPONSES: A NEW CHANCE FOR HAEMOPHILIA PATIENTS WITH REFRACTORY INHIBITORS ?; 2009-016029-32, ITI-CE-PR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016029-32 .	A1 - Patientenpopulation
1407	2009-016383-36	EudraCT, NOVO NORDISK. A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients with Haemophilia A: 2009-016383-36, NN7008-3545. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016383-36 .	A5 - Studientyp
1408	2009-016719-39	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors i: 2009-016719-39, 050901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39 .	A1 - Patientenpopulation
1409	2009-016720-31	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX: 2009-016720-31, 250901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31 .	A1 - Patientenpopulation
1410	2009-017060-17	EudraCT, Academic Medical Center. STIMULATE study: Statins influence on Minrin upregulation of von Willebrand factor and factor VIII: 2009-017060-17, STIMULATE1.0. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017060-17 .	A2 - Intervention
1411	2009-017301-11	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-Label, Multi-Centre Extension Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Paediatric, Adolescent, and Adult Subjects with Von Willebrand Disease who Completed Clinical Studies C: 2009-017301-11, CSLCT-BIO-09-64. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017301-11 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		11.	
1412	2009-017753-34	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with von Willebrand Disease: 2009-017753-34, CSLCT-BIO-08-52. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017753-34 .	A1 - Patientenpopulation
1413	2010-018477-38	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: 2010-018477-38, CSL654_2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38 .	A1 - Patientenpopulation
1414	2010-018644-14	EudraCT, Octapharma AG. PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII: 2010-018644-14, GENA-03. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14 .	A5 - Studientyp
1415	2010-020113-85	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune To: 2010-020113-85, CSLCT-BIO-10-67. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020113-85 .	A1 - Patientenpopulation
1416	2010-020224-22	EudraCT, PTC Therapeutics, Inc. A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B: 2010-020224-22, PTC124-GD-011-HEM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22 .	A2 - Intervention
1417	2010-020558-33	EudraCT, Biogen Idec Hemophilia, Inc. A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in: 2010-020558-33, 997HA301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020558-33 .	A2 - Intervention
1418	2010-021162-30	EudraCT, Octapharma AG. Prospective, Open-Label, Multi-Center, Phase III Clinical Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Human Factor VWF/VIII	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Concentrate (Wilate®) In Subjects With Inherited Von Willebrand Disease: 2010-021162-30, Wil-24. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021162-30 .	
1419	2010-021781-29	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy: 2010-021781-29, BAY81-8973/13400. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021781-29 .	A5 - Studientyp
1420	2010-022726-33	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX326 (recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level 1- 2%) Hemo: 2010-022726-33, 251001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33 .	A1 - Patientenpopulation
1421	2010-023069-24	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Ha: 2010-023069-24, NN7999-3747. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24 .	A1 - Patientenpopulation
1422	2010-023070-40	EudraCT, Novo Nordisk A/S. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B: 2010-023070-40, NN7999-3773. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40 .	A1 - Patientenpopulation
1423	2010-023072-17	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B: 2010-023072-17, NN7999-3775. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17 .	A1 - Patientenpopulation
1424	2010-023242-69	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01: 2010-023242-69, GENA-11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023242-69 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1425	2010-023666-46	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. EFFICACY AND SAFETY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES: 2010-023666-46, F8VR-1006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023666-46 .	A1 - Patientenpopulation
1426	2010-023803-92	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors: 2010-023803-92, NN1731-3562. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92 .	A1 - Patientenpopulation
1427	2010-023921-39	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A: 2010-023921-39, NN7008-3893. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023921-39 .	A2 - Intervention
1428	2010-024108-84	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A PHASE 3 CLINICAL STUDY TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND EFFICACY OF rVWF:rFVIII and rVWF IN THE TREATMENT OF BLEEDING EPISODES IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH VON WILLEBRAND DISEASE: 2010-024108-84, 071001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024108-84 .	A1 - Patientenpopulation
1429	2010-024190-39	EudraCT, Aptevio Europe Limited. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects with Hemophilia B: 2010-024190-39, IB1001-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024190-39 .	A1 - Patientenpopulation
1430	2011-000181-34	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: 2011-000181-34, OBI-1-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000181-34 .	A1 - Patientenpopulation
1431	2011-000323-33	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequenti: 2011-000323-33,	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		BAY86-6150,IMPACT15534. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000323-33 .	
1432	2011-000410-18	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS: 2011-000410-18, 061002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000410-18 .	A1 - Patientenpopulation
1433	2011-000413-39	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level: 2011-000413-39, 251002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39 .	A1 - Patientenpopulation
1434	2011-000520-15	EudraCT, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN LABEL STUDY TO COMPARE ON DEMAND TREATMENT TO A PROPHYLAXIS REGIMEN OF NONACOG ALFA (BENEFIX) IN SUBJECTS WITH MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B (FIX:C ≤2%): 2011-000520-15, B1821010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000520-15 .	A1 - Patientenpopulation
1435	2011-000826-31	EudraCT, NOVO NORDISK. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156- 0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B: 2011-000826-31, NN7999-3774. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000826-31 .	A1 - Patientenpopulation
1436	2011-001033-16	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A: 2011-001033-16, NN7008-3809. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001033-16 .	A1 - Patientenpopulation
1437	2011-001142-15	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemoph: 2011-001142-15, NN7088-3859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		15.	
1438	2011-001144-30	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A: 2011-001144-30, NN7088-3860. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30 .	A1 - Patientenpopulation
1439	2011-001785-17	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII: 2011-001785-17, GENA-13. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001785-17 .	A5 - Studientyp
1440	2011-001899-18	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors: 2011-001899-18, OBI-1-302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001899-18 .	A1 - Patientenpopulation
1441	2011-002393-23	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog: 2011-002393-23, CSL627_1001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23 .	A5 - Studientyp
1442	2011-002415-28	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: 2011-002415-28, CSL654_3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002415-28 .	A1 - Patientenpopulation
1443	2011-002437-19	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX326 (RECOMBINANT FACTOR IX): A PHASE 2/3 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, AND IMMUNOGENICITY IN PREVIOUSLY TREATED PEDIATRIC PATIENTS W: 2011-002437-19, 251101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19 .	A1 - Patientenpopulation
1444	2011-003072-37	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		VIII Fusion Protein (rFVIII Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episode: 2011-003072-37, 8HA01EXT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003072-37 .	
1445	2011-003073-28	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episod: 2011-003073-28, 8HA02PED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003073-28 .	A5 - Studientyp
1446	2011-003075-11	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes i: 2011-003075-11, 9HB01EXT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11 .	A1 - Patientenpopulation
1447	2011-003076-36	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in: 2011-003076-36, 9HB02PED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36 .	A1 - Patientenpopulation
1448	2011-005210-11	EudraCT, Bayer AG. A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A: 2011-005210-11, BAY94-9027/13024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005210-11 .	A5 - Studientyp
1449	2011-006032-23	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children: 2011-006032-23, CSL654_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23 .	A1 - Patientenpopulation
1450	2011-006294-26	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A Phase 3, Prospective, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Activated FVII BI (rFVIIa BI) in the Treatment of Acute Bleeding Episodes per an On-demand Regime: 2011-006294-26, 021101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006294-26 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006294-26 .	
1451	2012-001039-30	EudraCT, Hospital of Goethe-University. BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain: 2012-001039-30, BetHäm2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001039-30 .	A2 - Intervention
1452	2012-001309-26	EudraCT, CSL Behring GmbH. A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors: 2012-001309-26, CSL689_2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001309-26 .	A1 - Patientenpopulation
1453	2012-001336-65	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A: 2012-001336-65, CSL627_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001336-65 .	A5 - Studientyp
1454	2012-001445-40	EudraCT, Green Cross Corporation. Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A: 2012-001445-40, GreenGeneF_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001445-40 .	A2 - Intervention
1455	2012-001669-34	EudraCT, Med. Univ. Wien, Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie. Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavior of Factor VIII: 2012-001669-34. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001669-34 .	A5 - Studientyp
1456	2012-001711-23	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A: 2012-001711-23, NN7088-3885. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001711-23 .	A5 - Studientyp
1457	2012-002554-23	EudraCT, Octapharma AG. Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: 2012-002554-23, GENA-05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23 .	
1458	2012-003280-22	EudraCT, Bristol-Myers Squibb International Corporation. Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n: 2012-003280-22, AI452-032. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22 .	A2 - Intervention
1459	2012-003387-43	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects: 2012-003387-43, GS-US-337-0102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43 .	A2 - Intervention
1460	2012-003450-92	EudraCT, Instituto Grifols S.A. EVALUATION OF THE PHARMACOKINETIC PROFILE, CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THE VON WILLEBRAND FACTOR CONTAINED IN FANHDI® (DOUBLE-INACTIVATED HUMAN ANTI-HEMOPHILIC FACTOR) IN PEDIATRIC PATIENTS WIT: 2012-003450-92, IG1005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003450-92 .	A1 - Patientenpopulation
1461	2012-003463-22	EudraCT, Bristol-Myers Squibb International Corporation. MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who: 2012-003463-22, AI452-030. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22 .	A1 - Patientenpopulation
1462	2012-003599-38	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previo: 2012-003599-38, 261201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003599-38 .	A5 - Studientyp
1463	2012-004434-42	EudraCT, Bayer AG. A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated chi: 2012-004434-42, BAY94-9027/15912. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004434-42 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004434-42 .	
1464	2012-004606-10	EudraCT, BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A: 2012-004606-10, 8VWF07. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004606-10 .	A5 - Studientyp
1465	2012-004867-38	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and: 2012-004867-38, NN7999-3895. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004867-38 .	A1 - Patientenpopulation
1466	2012-005489-37	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: 2012-005489-37, CSL654_3003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005489-37 .	A1 - Patientenpopulation
1467	2013-000909-24	EudraCT, Erasmus MC. "OPTI-CLOT": Peri-Operative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia: 2013-000909-24, 201302-OPTICLOT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24 .	A2 - Intervention
1468	2013-001081-42	EudraCT, Hannover Medical School. Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study: 2013-001081-42, HepNet-aHCV-IV. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42 .	A1 - Patientenpopulation
1469	2013-001359-11	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: 2013-001359-11, 261204. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11 .	A2 - Intervention
1470	2013-001556-35	EudraCT, Octapharma AG. Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe hae: 2013-001556-35, GENA-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001556-35 .	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001556-35 .	
1471	2013-002236-24	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: 2013-002236-24, 261302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24 .	A5 - Studientyp
1472	2013-002686-19	EudraCT, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS: 2013-002686-19, HIPS-2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002686-19 .	A1 - Patientenpopulation
1473	2013-002897-30	EudraCT, Gilead Sciences Inc. A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency: 2013-002897-30, GS-US-334-0154. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30 .	A1 - Patientenpopulation
1474	2013-003013-18	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With S: 2013-003013-18, 997HA307. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003013-18 .	A2 - Intervention
1475	2013-003240-23	EudraCT, St. James' Hospital. PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial): 2013-003240-23, 967908487. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003240-23 .	A5 - Studientyp
1476	2013-003262-13	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A: 2013-003262-13, CSL627_3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003262-13 .	A5 - Studientyp
1477	2013-003305-25	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-label, Multi-centre Post-marketing Study to Assess the Efficacy and Safety of Voncento® in Subjects with Von Willebrand Disease: 2013-003305-25, CSLCT-	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		BIO-12-83. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003305-25 .	
1478	2013-003629-27	EudraCT, Bioverativ Therapeutics Inc. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously U: 2013-003629-27, 998HB303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27 .	A1 - Patientenpopulation
1479	2013-003742-16	EudraCT, Cangene Europe Limited. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B: 2013-003742-16, IB1001-04. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003742-16 .	A1 - Patientenpopulation
1480	2013-003997-28	EudraCT, Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH,. Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII: 2013-003997-28, GENA-15. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28 .	A5 - Studientyp
1481	2013-004025-88	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety a: 2013-004025-88, NN7088-3908. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004025-88 .	A1 - Patientenpopulation
1482	2013-004383-62	EudraCT, Green Cross Corporation. An open label Safety and Efficacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A: 2013-004383-62, GreenGene™F_E_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004383-62 .	A2 - Intervention
1483	2013-004779-11	EudraCT, rEVO Biologics, Inc. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients with Inhibitors to Factor VIII or IX: 2013-004779-11, RB-FVIIa-006-13. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004779-11 .	A1 - Patientenpopulation
1484	2013-004791-35	EudraCT, Novo Nordisk A/S'. Efficacy and safety of turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated Chinese patients with haemophilia A: 2013-004791-35,	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		NN7008-4028. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004791-35 .	
1485	2013-005512-10	EudraCT, Bioverativ Therapeutics Inc. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previous: 2013-005512-10, 997HA306. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005512-10 .	A1 - Patientenpopulation
1486	2013-005579-42	EudraCT, uniQure biopharma B.V. A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX): 2013-005579-42, CT-AMT-060-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005579-42 .	A1 - Patientenpopulation
1487	2014-000742-30	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated p: 2014-000742-30, 261202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30 .	A5 - Studientyp
1488	2014-001245-24	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p: 2014-001245-24, GS-US-337-1118. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24 .	A1 - Patientenpopulation
1489	2014-001362-10	EudraCT, Bayer HealthCare AG. Routine prophylaxis treatment versus On-demand treatment for Children with severe Hemophilia A: comparison of all bleeding events in Chinese Hemophilia patients: 2014-001362-10, BAY14-2222/16287. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001362-10 .	A5 - Studientyp
1490	2014-002121-35	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni: 2014-002121-35, GS-US-337-1406. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		35.	
1491	2014-002356-27	EudraCT, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co., A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo: 2014-002356-27, 5172-065. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27 .	A1 - Patientenpopulation
1492	2014-002986-30	EudraCT, Octapharma AG. Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of personalized prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A: 2014-002986-30, GENA-21b. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002986-30 .	A5 - Studientyp
1493	2014-003575-38	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A PHASE 3 PROSPECTIVE, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF rVWF WITH OR WITHOUT ADVATE IN ELECTIVE SURGICAL PROCEDURES IN SUBJECTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE: 2014-003575-38, 071101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003575-38 .	A1 - Patientenpopulation
1494	2014-003880-38	EudraCT, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A: 2014-003880-38, 270-201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003880-38 .	A2 - Intervention
1495	2014-004106-15	EudraCT, Wyeth Pharmaceutical Co., Ltd. An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with Xyntha (B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) in Chinese Subjects with Hemophilia A: 2014-004106-15, 3082B2-3316. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004106-15 .	A5 - Studientyp
1496	2014-004155-32	EudraCT, Wyeth Research. An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B: 2014-004155-32, 3090A1-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004155-32 .	A1 - Patientenpopulation
1497	2014-004156-65	EudraCT, Wyeth Pharmaceutical Co, Ltd. An	A1 -

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B: 2014-004156-65, 3090A1-3305. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004156-65 .	Patientenpopulation
1498	2014-004735-39	EudraCT, NKI-AVL. Phase II Study of cisplatin and everolimus in patients with metastatic or unresectable neuroendocrine carcinomas (NEC) of extrapulmonary origin: 2014-004735-39, M14NEC. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004735-39 .	A1 - Patientenpopulation
1499	2014-005253-39	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated He: 2014-005253-39, BAY14-2222/12684. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005253-39 .	A5 - Studientyp
1500	2014-005401-20	EudraCT, CSL Limited. An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Patients With von Willebrand's Disease (VWD): 2014-005401-20, CSLCT-BIO-03-97. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005401-20 .	A1 - Patientenpopulation
1501	2014-005435-14	EudraCT, Erasmus University Medical Center. DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A: 2014-005435-14, 104616. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005435-14 .	A2 - Intervention
1502	2014-005477-37	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi: 2014-005477-37, 261303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37 .	A2 - Intervention
1503	2015-000690-13	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection: 2015-000690-13, GS-US-337-1463. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13 .	A1 - Patientenpopulation
1504	2015-000958-38	EudraCT, LFB USA, Inc. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients from birth to <12 years old with Inhibit: 2015-000958-38, LFB-FVIIa-007-14. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000958-38 .	
1505	2015-001395-21	EudraCT, Genzyme Corporation. An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC: 2015-001395-21, ALN-AT3SC-002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001395-21 .	A2 - Intervention
1506	2015-001486-67	EudraCT, Dimension Therapeutics, Inc. A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: 2015-001486-67, 101HEMB01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001486-67 .	A1 - Patientenpopulation
1507	2015-001919-13	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Pharmacogenetic testing of saliva samples from patients with ≥ 5 exposure days to rFVIIa analogue in the adept TM 2 trial. Bio-specimen research study: 2015-001919-13, NN1731-4214. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001919-13 .	A2 - Intervention
1508	2015-002136-40	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. 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 y: 2015-002136-40, 261203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40 .	A1 - Patientenpopulation
1509	2015-002661-36	EudraCT, Belfast Health and Social Care Trust. Single centre randomised controlled trial to assess the effect of the addition of twenty-four hours of oral tranexamic acid post-operatively to a single intra-operative intravenous dose of tranexam: 2015-002661-36, 15039DB-SW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002661-36 .	A1 - Patientenpopulation
1510	2015-002866-21	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2015-002866-21, BH29884. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 .	
1511	2015-003027-61	EudraCT, Pfizer Inc. An open-label, single dose pharmacokinetic study of BeneFIX (nonacog alfa, recombinant factor IX) in male Chinese subjects with haemophilia B: 2015-003027-61, B1821048. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003027-61 .	A1 - Patientenpopulation
1512	2015-003685-88	EudraCT, Pfizer Inc. An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (moroctocog Alfa (af-cc), Recombinant Factor VIII) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A: 2015-003685-88, B1831082. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003685-88 .	A2 - Intervention
1513	2015-005040-33	EudraCT, Pfizer, Inc. An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Xyntha (moroctocog-alfa (af-cc), Recombinant FVIII) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care: 2015-005040-33, B1831083. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005040-33 .	A5 - Studientyp
1514	2015-005327-63	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pe: 2015-005327-63, NN7088-4033. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005327-63 .	A2 - Intervention
1515	2015-005521-39	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VI: 2015-005521-39, 241502. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39 .	A2 - Intervention
1516	2015-005524-26	EudraCT, Grifols Biologicals Inc. A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIII/VWF Alphanate® in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemoph: 2015-005524-26, GBI1406. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005524-26 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		26.	
1517	2016-000072-17	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2016-000072-17, BH30071. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17 .	A2 - Intervention
1518	2016-000073-21	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIA: 2016-000073-21, BH29992. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21 .	A1 - Patientenpopulation
1519	2016-000510-30	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors: 2016-000510-30, NN7415-4310. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30 .	A1 - Patientenpopulation
1520	2016-000614-29	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: 2016-000614-29, NN7415-4255. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29 .	A2 - Intervention
1521	2016-000765-22	EudraCT, Pfizer, Inc. An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settin: 2016-000765-22, B1821052. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000765-22 .	A1 - Patientenpopulation
1522	2016-000925-38	EudraCT, University College London. GO-8: Gene therapy for haemophilia A using a novel serotype 8 capsid pseudotyped adeno-associated viral vector encoding Factor VIII-V3: 2016-000925-38, UCL13/0076. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000925-38 .	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		38.	
1523	2016-001094-33	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: 2016-001094-33, BO39182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33 .	A2 - Intervention
1524	2016-001463-36	EudraCT, Genzyme Corporation. ATLAS-INH: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran (ALN-AT3SC) in patients with hemophilia A or B, with inhibitory antibodies to factor VIII or IX: 2016-001463-36, EFC14768. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A1 - Patientenpopulation
1525	2016-001464-11	EudraCT, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX: 2016-001464-11, ALN-AT3SC-004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
1526	2016-001477-33	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label Clinical Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of rVWF with or without ADVATE in the Treatment and Control of Bleed: 2016-001477-33, 071102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33 .	A1 - Patientenpopulation
1527	2016-001478-14	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE: 2016-001478-14, 071301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14 .	A1 - Patientenpopulation
1528	2016-001875-57	EudraCT, Erasmus University Medical Center Rotterdam. Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions: 2016-001875-57, 106524. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001875-57 .	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1529	2016-001885-27	EudraCT, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECT: 2016-001885-27, B7841002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27 .	A2 - Intervention
1530	2016-002396-99	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A: 2016-002396-99, NN7170-4213. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002396-99 .	A2 - Intervention
1531	2016-002510-50	EudraCT, CSL Behring GmbH. A low-interventional Multicentre Post-Authorisation Safety Study for Voncento/Biostate/Aleviate for Routine Prophylaxis, Treatment of Bleeding Events and/or Surgery in Male Subjects with Haemophilia A: 2016-002510-50, Biostate_4001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002510-50 .	A5 - Studientyp
1532	2016-003681-34	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: 2016-003681-34, WIL-27. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003681-34 .	A5 - Studientyp
1533	2016-003821-40	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial: 2016-003821-40, NN7170-4345. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003821-40 .	A1 - Patientenpopulation
1534	2016-004087-19	EudraCT, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing a: 2016-004087-19, ALN-AT3SC-009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19 .	A1 - Patientenpopulation
1535	2016-004366-25	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25, MO39129. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25 .	
1536	2017-000065-73	EudraCT, Swedish Orphan Biovitrum AB. A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIII Fc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Faile: 2017-000065-73, Sobi.Elocta-003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000065-73 .	A1 - Patientenpopulation
1537	2017-000373-36	EudraCT, Bioverativ Therapeutics Inc. A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects with Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment: 2017-000373-36, 997HA402. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000373-36 .	A1 - Patientenpopulation
1538	2017-000403-24	EudraCT, Hannover Medical School. HepNet pilot trial: Multicenter trial for the treatment of chronic hepatitis E with sofosbuvir (SofE): 2017-000403-24, HepNet-SofE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000403-24 .	A1 - Patientenpopulation
1539	2017-000806-39	EudraCT, Bayer AG. A phase 1/2 open-label safety and dose-finding study of BAY 2599023 (DTX201), an adeno-associated virus (AAV) hu37-mediated gene transfer of B-domain deleted human factor VIII, in adults with sever: 2017-000806-39, 19429. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000806-39 .	A5 - Studientyp
1540	2017-001171-23	EudraCT, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust. A multicentre randomised trial of First Line treatment pathways for newly diagnosed Immune Thrombocytopenia: Standard steroid treatment versus combined steroid and mycophenolate: 2017-001171-23, ON/2016/6004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001171-23 .	A1 - Patientenpopulation
1541	2017-001255-31	EudraCT, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: 2017-001255-31,	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		B7841003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31 .	
1542	2017-001271-23	EudraCT, Pfizer Inc. An Open-Label, Non-Investigational Product, Multi-Center, Lead-In Study To Evaluate At Least 6 Months Of Prospective Efficacy And Selected Safety Data Of Factor IX (FIX) Prophylaxis Replacement The: 2017-001271-23, C0371004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001271-23 .	A1 - Patientenpopulation
1543	2017-002281-46	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety of turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated patients with moderate or severe Haemophilia A in India: 2017-002281-46, NN7008-4304. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002281-46 .	A5 - Studientyp
1544	2017-003215-19	EudraCT, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Res: 2017-003215-19, 270-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003215-19 .	A2 - Intervention
1545	2017-003324-67	EudraCT, Bayer AG. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors: 2017-003324-67, 19580. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67 .	A2 - Intervention
1546	2017-003573-34	EudraCT, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII at a dose of 4E13 vg/kg in Hemoph: 2017-003573-34, 270-302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003573-34 .	A2 - Intervention
1547	2017-003788-36	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A: 2017-003788-36, NN7088-4410. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36 .	A5 - Studientyp
1548	2017-003902-42	EudraCT, Consorzio Futuro in Ricerca. F9 Genotype and PK Hemophilia B International Study: 2017-003902-42, GePKHIS. URL:	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003902-42 .	
1549	2017-004305-40	EudraCT, uniQure biopharma B.V. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene: 2017-004305-40, CT-AMT-061-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40 .	A1 - Patientenpopulation
1550	2018-003869-33	EudraCT, Erasmus University Medical Center. Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients: 2018-003869-33, NL67754.078.18. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33 .	A5 - Studientyp
PharmNet.Bund			
1551	2004-000219-24	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals. A multicenter study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital hemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy: 2004-000219-24.	A1 - Patientenpopulation
1552	2004-003727-12	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs. A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII): 2004-003727-12.	A2 - Intervention
1553	2005-000720-16	PharmNet.Bund, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. A Randomized Two-way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) With a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A: 2005-000720-16.	A3 - Brückenkompator
1554	2006-005575-17	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (Moroctocog alfa [AF-CC]) in Children With Hemophilia A: 2006-005575-17.	A5 - Studientyp
1555	2007-003718-32	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-	A3 - Brückenkompator

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A: 2007-003718-32.	
1556	2007-004834-18	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY: 2007-004834-18.	A2 - Intervention
1557	2008-001563-11	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: 2008-001563-11.	A3 - Brückenkompator
1558	2008-003960-20	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects with Haemophilia A Sub-Trial: Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding during Surgical Procedures in Subjects with Haemophilia A: 2008-003960-20.	A5 - Studientyp
1559	2008-005945-46	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A: 2008-005945-46.	A5 - Studientyp
1560	2008-007997-39	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings: 2008-007997-39.	A5 - Studientyp
1561	2008-008436-93	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings: 2008-008436-93.	A1 - Patientenpopulation
1562	2009-010147-14	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy: 2009-010147-14.	A4 - Endpunkte
1563	2009-010172-21	PharmNet.Bund, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. An Investigator-initiated study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors: 2009-010172-21.	A1 - Patientenpopulation
1564	2009-011055-43	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A: 2009-011055-43.	A5 - Studientyp
1565	2009-011186-88	PharmNet.Bund, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. Inhibitor Development in Previously	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomised, Open Label, Clinical Trial: 2009-011186-88.	
1566	2009-012149-43	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. A two part randomized, cross-over, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety profile of plasma-protein free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated subjects with severe hemophilia A under prophylaxis therapy: 2009-012149-43.	A2 - Intervention
1567	2010-018644-14	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII: 2010-018644-14.	A5 - Studientyp
1568	2010-020113-85	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia A (<=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors): 2010-020113-85.	A1 - Patientenpopulation
1569	2010-020558-33	PharmNet.Bund, Biogen Idec Hemophilia, Inc. A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A: 2010-020558-33.	A2 - Intervention
1570	2010-023242-69	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01: 2010-023242-69.	A5 - Studientyp
1571	2011-000181-34	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: 2011-000181-34.	A1 - Patientenpopulation
1572	2011-000323-33	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual crossover design compared with one fixed	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150: 2011-000323-33.	
1573	2011-000410-18	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: 2011-000410-18.	A1 - Patientenpopulation
1574	2011-001142-15	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A: 2011-001142-15.	A5 - Studientyp
1575	2011-001144-30	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A: 2011-001144-30.	A1 - Patientenpopulation
1576	2011-002393-23	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study: 2011-002393-23.	A1 - Patientenpopulation
1577	2011-003072-37	PharmNet.Bund, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A: 2011-003072-37.	A5 - Studientyp
1578	2011-005210-11	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A: 2011-005210-11.	A1 - Patientenpopulation
1579	2012-001039-30	PharmNet.Bund, Hospital of Goethe-University. BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain: 2012-001039-30.	A2 - Intervention
1580	2012-001309-26	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors: 2012-001309-26.	A1 - Patientenpopulation
1581	2012-001336-65	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		with Severe Hemophilia A: 2012-001336-65.	
1582	2012-001711-23	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A: 2012-001711-23.	A5 - Studientyp
1583	2012-002554-23	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: 2012-002554-23.	A1 - Patientenpopulation
1584	2012-003280-22	PharmNet.Bund, Bristol-Myers Squibb International Corporation. Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment naive genotypes 1, 2, 3 or 4 in subjects co-infected with HIV. Revised Protocol 01 - Incorporates Administrative Letter 01, Amendment 02+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 15-Apr-2013): 2012-003280-22.	A2 - Intervention
1585	2012-003599-38	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: 2012-003599-38.	A5 - Studientyp
1586	2012-004606-10	PharmNet.Bund, BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A: 2012-004606-10.	A1 - Patientenpopulation
1587	2013-001359-11	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: 2013-001359-11.	A2 - Intervention
1588	2013-001556-35	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A: 2013-001556-35.	A5 - Studientyp
1589	2013-002236-24	PharmNet.Bund, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: 2013-002236-24.	A5 - Studientyp
1590	2013-003262-13	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects	A5 - Studientyp

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		with Severe Hemophilia A: 2013-003262-13.	
1591	2013-003997-28	PharmNet.Bund, Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) - to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII: 2013-003997-28.	A5 - Studientyp
1592	2013-004025-88	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A: 2013-004025-88.	A1 - Patientenpopulation
1593	2013-005512-10	PharmNet.Bund, Bioverativ Therapeutics Inc. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A: 2013-005512-10.	A1 - Patientenpopulation
1594	2014-002356-27	PharmNet.Bund, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,. A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blood Disorders with and without HIV Co-Infection: 2014-002356-27.	A1 - Patientenpopulation
1595	2014-005477-37	PharmNet.Bund, Baxalta Innovations GmbH. Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe Hemophilia A: 2014-005477-37.	A2 - Intervention
1596	2015-002136-40	PharmNet.Bund, Baxalta Innovations GmbH. 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.	A1 - Patientenpopulation
1597	2015-002866-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2015-002866-21.	A1 - Patientenpopulation
1598	2015-005327-63	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A: 2015-005327-63.	A2 - Intervention

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
1599	2016-000072-17	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITHOUT INHIBITORS: 2016-000072-17.	A2 - Intervention
1600	2016-000073-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-000073-21.	A1 - Patientenpopulation
1601	2016-000614-29	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: 2016-000614-29.	A2 - Intervention
1602	2016-001463-36	PharmNet.Bund, Genzyme Corporation. ATLAS-INH: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, with inhibitory antibodies to factor VIII or IX: 2016-001463-36.	A1 - Patientenpopulation
1603	2016-002396-99	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A: 2016-002396-99.	A2 - Intervention
1604	2016-002510-50	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A low-interventional Multicentre Post-Authorisation Safety Study for Voncento/Biostate/Aleviate for Routine Prophylaxis, Treatment of Bleeding Events and/or Surgery in Male Subjects with Haemophilia A: 2016-002510-50.	A5 - Studientyp
1605	2016-003821-40	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial: 2016-003821-40.	A1 - Patientenpopulation
1606	2016-004366-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25.	A1 - Patientenpopulation
1607	2017-000065-73	PharmNet.Bund, Swedish Orphan Biovitrum AB. A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIII Fc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies: 2017-000065-73.	A1 - Patientenpopulation
1608	2017-000373-36	PharmNet.Bund, Bioverativ Therapeutics Inc. A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of	A1 - Patientenpopulation

#	ID	Zitat	Ausschlussgrund
		Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects with Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment: 2017-000373-36.	
1609	2017-003215-19	PharmNet.Bund, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions: 2017-003215-19.	A2 - Intervention
1610	2017-003788-36	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A: 2017-003788-36.	A5 - Studientyp

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	540	539	1
WHO ICTRP	800	798	2
EU-CTR	213	212	1
PharmNet.Bund	60	59	1
Summe	$\Sigma = 1613$	$\Sigma = 1608$	$\Sigma = 5$

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
ClinicalTrials.gov			
1	NCT00000582	ClinicalTrials.gov, National Heart, Lung, and Blood Institute. Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors: NCT00000582, 302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000582 .	A1 - Patientenpopulation
2	NCT00000705	ClinicalTrials.gov, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia: NCT00000705, ACTG 017 10993. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00000705 .	A1 - Patientenpopulation
3	NCT00001104	ClinicalTrials.gov, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. A Study of Zidovudine in HIV-Infected Patients Who Have Hemophilia: NCT00001104, ACTG 036 11012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00001104 .	A1 - Patientenpopulation
4	NCT00002276	ClinicalTrials.gov, University of Pittsburgh NIH AIDS Clinical Trials Information Service. The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia: NCT00002276, 044A. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002276 .	A2 - Intervention
5	NCT00002386	ClinicalTrials.gov, Merck Sharp & Dohme Corp. NIH AIDS Clinical Trials Information Service. Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia: NCT00002386, 246J 065-00. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00002386 .	
6	NCT00005304	ClinicalTrials.gov, Baylor College of Medicine National Heart, Lung, and Blood Institute. Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs: NCT00005304, 3005 R01HL037951. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005304 .	A1 - Patientenpopulation
7	NCT00005305	ClinicalTrials.gov, University of North Carolina, Chapel Hill National Heart, Lung, and Blood Institute. Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs: NCT00005305, 3006 R01HL037974. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005305 .	A1 - Patientenpopulation
8	NCT00005309	ClinicalTrials.gov, Bloodworks National Heart, Lung, and Blood Institute. Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs: NCT00005309, 3012 R01HL043512. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005309 .	A1 - Patientenpopulation
9	NCT00005518	ClinicalTrials.gov, National Heart, Lung, and Blood Institute. Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors: NCT00005518, 5038 R01HL061937. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00005518 .	A1 - Patientenpopulation
10	NCT00007371	ClinicalTrials.gov, University of North Carolina, Chapel Hill National Heart, Lung, and Blood Institute. Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings: NCT00007371, 954 R01HL064817. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00007371 .	A1 - Patientenpopulation
11	NCT00037544	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A: NCT00037544, 3082B1-306. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037544 .	A2 - Intervention
12	NCT00037557	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B: NCT00037557, 3090A1-301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00037557 .	A1 - Patientenpopulation
13	NCT00038909	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A: NCT00038909, 3082A1-302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038909 .	A2 - Intervention
14	NCT00038935	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A: NCT00038935, 3082B1-305. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00038935 .	A2 - Intervention
15	NCT00076557	ClinicalTrials.gov, Avigen Stanford University Children's Hospital of Philadelphia The Hemophilia Center of Western Pennsylvania University of Washington The University of Texas Health Science Center, Houston University of Campinas, Brazil Christian Medical College, Vellore, India Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Severe Hemophilia B: NCT00076557, BB IND 9398. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00076557 .	
16	NCT00092976	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery: NCT00092976, 3082A2-401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00092976 .	A1 - Patientenpopulation
17	NCT00093171	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B: NCT00093171, 3090A1-302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093171 .	A1 - Patientenpopulation
18	NCT00093210	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B: NCT00093210, 3090A1-304. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00093210 .	A1 - Patientenpopulation
19	NCT00108758	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia: NCT00108758, F7HAEM-1505. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108758 .	A1 - Patientenpopulation
20	NCT00108797	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds: NCT00108797, F7HAEM-2068. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00108797 .	A1 - Patientenpopulation
21	NCT00139828	ClinicalTrials.gov, Sanquin. Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using Nonafact® (Human Coagulation Factor IX): NCT00139828, KB2000.03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00139828 .	A1 - Patientenpopulation
22	NCT00141843	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A: NCT00141843, 3082B2-310. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00141843 .	A2 - Intervention
23	NCT00151385	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A: NCT00151385, 3082A-101342. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00151385 .	A1 - Patientenpopulation
24	NCT00157040	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A: NCT00157040, 060101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157040 .	A2 - Intervention
25	NCT00157053	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901: NCT00157053, 060102. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157053 .	A2 - Intervention
26	NCT00157105	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		A Patients Undergoing Surgery: NCT00157105, 069902. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157105 .	
27	NCT00157157	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients: NCT00157157, 060103. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00157157 .	A1 - Patientenpopulation
28	NCT00162019	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients: NCT00162019, 040201. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00162019 .	A2 - Intervention
29	NCT00166309	ClinicalTrials.gov, Skane University Hospital. The FEIBA NovoSeven Comparative Study: NCT00166309, FENOC. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166309 .	A1 - Patientenpopulation
30	NCT00166387	ClinicalTrials.gov, Skane University Hospital. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS): NCT00166387, HIGS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00166387 .	A1 - Patientenpopulation
31	NCT00167973	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use: NCT00167973, 3090A-101039. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00167973 .	A1 - Patientenpopulation
32	NCT00168051	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A: NCT00168051, 3082A-101711. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168051 .	A2 - Intervention
33	NCT00168090	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor/Von Willebrand Factor Complex in Surgical Subjects With Von Willebrand Disease (vWD): NCT00168090, AP7000/1-4002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00168090 .	A1 - Patientenpopulation
34	NCT00178607	ClinicalTrials.gov, The University of Texas Health Science Center, Houston. Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia: NCT00178607, Inhibitors. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00178607 .	A1 - Patientenpopulation
35	NCT00189982	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101: NCT00189982, 060401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00189982 .	A2 - Intervention
36	NCT00195221	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B: NCT00195221, 3090A-101657. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195221 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195221 .	
37	NCT00195442	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance: NCT00195442, 3082A-100690. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00195442 .	A2 - Intervention
38	NCT00207597	ClinicalTrials.gov, Centers for Disease Control and Prevention. Joint Outcome Study: NCT00207597, CDC-NCBDDD-1455 U27/CCU812106. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207597 .	A2 - Intervention
39	NCT00212459	ClinicalTrials.gov, New York Presbyterian Hospital. The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs: NCT00212459, Bleeding Logs. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212459 .	A2 - Intervention
40	NCT00212472	ClinicalTrials.gov, New York Presbyterian Hospital Manchester University NHS Foundation Trust. International Immune Tolerance Study: NCT00212472, ITI. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472 .	A1 - Patientenpopulation
41	NCT00213473	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Rouen. Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study: NCT00213473, 2001/001/HP. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00213473 .	A1 - Patientenpopulation
42	NCT00214734	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxter BioScience Shire. ADVATE Post Authorization Safety Surveillance: NCT00214734, ADVATE PASS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00214734 .	A2 - Intervention
43	NCT00221195	ClinicalTrials.gov, Tulane University School of Medicine Tulane University. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors: NCT00221195, PRO-FEIBA Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00221195 .	A1 - Patientenpopulation
44	NCT00231751	ClinicalTrials.gov, Skane University Hospital. The Malmö International Brother Study (MIBS): NCT00231751, MIBS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00231751 .	A2 - Intervention
45	NCT00243386	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00243386, 060201. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386 .	A2 - Intervention
46	NCT00243659	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery: NCT00243659, 3082B2-311. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243659 .	A1 - Patientenpopulation
47	NCT00244114	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients: NCT00244114, 3090A1-900 B1821003; 3090A-101795. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244114 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00244114 .	
48	NCT00245245	ClinicalTrials.gov, Octagen Corporation Biomeasure Inc, Ipsen Group. Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII: NCT00245245, OBI-1 - 201 NIH Grant 2R44 HL064497-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245245 .	A1 - Patientenpopulation
49	NCT00245297	ClinicalTrials.gov, Recoly N.V. Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes: NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00245297 .	A2 - Intervention
50	NCT00279578	ClinicalTrials.gov, University of Aarhus. Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A: NCT00279578, 20050184. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00279578 .	A2 - Intervention
51	NCT00281333	ClinicalTrials.gov, Sheba Medical Center. The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients: NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00281333 .	A2 - Intervention
52	NCT00284193	ClinicalTrials.gov, Sheba Medical Center. Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII: NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00284193 .	A1 - Patientenpopulation
53	NCT00289536	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00289536, 060403. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00289536 .	A2 - Intervention
54	NCT00306670	ClinicalTrials.gov, Georgetown University Genentech, Inc. Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A: NCT00306670, U2688. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00306670 .	A1 - Patientenpopulation
55	NCT00323856	ClinicalTrials.gov, Grifols Biologicals Inc. Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00323856, GBI 04-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00323856 .	A2 - Intervention
56	NCT00324493	ClinicalTrials.gov, Christian Medical College, Vellore, India. Musculoskeletal Function in Hemophilia: NCT00324493, MUSFIH2004. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00324493 .	A2 - Intervention
57	NCT00331006	ClinicalTrials.gov, New England Research Institutes National Heart, Lung, and Blood Institute Genentech, Inc. Rituximab to Treat Severe Hemophilia A: NCT00331006, 374 U01HL072268 U01HL072274 U01HL072290 U01HL072033 U01HL072291 U01HL072248 U01HL072355 U01HL072283 U01HL072346 U01HL072331. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00331006 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
58	NCT00340548	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3): NCT00340548, 999902173 02-C-N173. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00340548 .	A1 - Patientenpopulation
59	NCT00341705	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute Multicenter Hemophilia Cohort Study National Institutes of Health Clinical Center. The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study: NCT00341705, 999901170 01-C-N170. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00341705 .	A2 - Intervention
60	NCT00344435	ClinicalTrials.gov, National Cancer Institute National Institutes of Health Clinical Center. Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors: NCT00344435, 999905160 05-C-N160. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00344435 .	A1 - Patientenpopulation
61	NCT00357656	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery: NCT00357656, 060402. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00357656 .	A2 - Intervention
62	NCT00364182	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B: NCT00364182, 3090A1-400 B1821002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364182 .	A1 - Patientenpopulation
63	NCT00375323	ClinicalTrials.gov, Medical University of Vienna. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation: NCT00375323, NovoSeven 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00375323 .	A1 - Patientenpopulation
64	NCT00387192	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study With OPTIVATE® in People With Von Willebrand Disease: NCT00387192, 8VWF01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00387192 .	A1 - Patientenpopulation
65	NCT00404300	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. Optivate in People With Von Willebrand Disease Undergoing Surgery: NCT00404300, 8VWF03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00404300 .	A1 - Patientenpopulation
66	NCT00475072	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C: NCT00475072, ML16814. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00475072 .	A1 - Patientenpopulation
67	NCT00484185	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B: NCT00484185, 3090X1-4403 B1821005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00484185 .	A1 - Patientenpopulation
68	NCT00486278	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Haemophilia Patients With Inhibitors Being Treated for Acute Joint Bleeds: NCT00486278, NN1731-1804 2006-004879-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		35 CTI-080612. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00486278 .	
69	NCT00515710	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics Children's Hospital of Philadelphia The Hemophilia Center of Western Pennsylvania Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia. LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B: NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00515710 .	A1 - Patientenpopulation
70	NCT00543439	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII: NCT00543439, 3082B2-313 B1831001 2006-005575-17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439 .	A2 - Intervention
71	NCT00555555	ClinicalTrials.gov, Grifols Biologicals Inc. Efficacy of Alphanate FVIII/VWF Concentrate in Type 3 Von Willebrand Patients: NCT00555555, GBI 07-03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00555555 .	A1 - Patientenpopulation
72	NCT00571584	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: NCT00571584, F7HEAM-1510. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00571584 .	A1 - Patientenpopulation
73	NCT00573118	ClinicalTrials.gov, Tel-Aviv Sourasky Medical Center. Severe Pregnancy Complications Are Associated With Elevated Factor VIII Plasma Activity: NCT00573118, FactorVIII. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00573118 .	A1 - Patientenpopulation
74	NCT00581126	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B: NCT00581126, 3090A-100932. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581126 .	A1 - Patientenpopulation
75	NCT00581438	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain: NCT00581438, 3082A-102378. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00581438 .	A2 - Intervention
76	NCT00586521	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY14-2222 Prophylaxis and Joint Function Improvement (Adults): NCT00586521, 11859 2005-002757-45. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00586521 .	A2 - Intervention
77	NCT00606060	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries: NCT00606060, 11486. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00606060 .	A1 - Patientenpopulation
78	NCT00612196	ClinicalTrials.gov, ThromboGenics BioInvent International AB. A Phase I Study of Monoclonal Antibody TB-402 in Healthy Male Volunteers: NCT00612196, TB-402-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612196 .	A1 - Patientenpopulation
79	NCT00612417	ClinicalTrials.gov, ThromboGenics BioInvent International AB. Effect of Recombinant FVIII in Healthy Male Subjects Treated With TB-402: NCT00612417, TB-402-002. URL:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00612417 .	
80	NCT00618579	ClinicalTrials.gov, ThromboGenics BioInvent International AB. Effects of LMWH in Healthy Subjects Treated With TB-402 and Effects of TB-402 in Healthy Subjects Treated With Warfarin: NCT00618579, TB-402-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00618579 .	A1 - Patientenpopulation
81	NCT00621673	ClinicalTrials.gov, Bayer. Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00621673, 12112. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00621673 .	A2 - Intervention
82	NCT00623480	ClinicalTrials.gov, Bayer. Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment: NCT00623480, 12800 2008-000985-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480 .	A2 - Intervention
83	NCT00623727	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY79-4980 Compared to rFVIII-FS in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00623727, 12781 2007-003718-32. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623727 .	A2 - Intervention
84	NCT00629837	ClinicalTrials.gov, Bayer. Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980: NCT00629837, 11876 LipLong. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00629837 .	A2 - Intervention
85	NCT00632814	ClinicalTrials.gov, Bayer. Russian Kogenate Pediatric Study: NCT00632814, 12684 2014-005253-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00632814 .	A2 - Intervention
86	NCT00638001	ClinicalTrials.gov, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy: NCT00638001, READ-LOBET-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00638001 .	A2 - Intervention
87	NCT00640289	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital of Orange County CSL Behring. Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate: NCT00640289, BB-IND5986. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00640289 .	A1 - Patientenpopulation
88	NCT00666406	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00666406, 060601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00666406 .	A2 - Intervention
89	NCT00697320	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany: NCT00697320, F7HAEM-1921. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00697320 .	A1 - Patientenpopulation
90	NCT00703911	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT00703911, F7HAEM-3507. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00703911 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
91	NCT00707772	ClinicalTrials.gov, Baqiyatallah Medical Sciences University Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases Tehran Hepatitis Center Guilan University of Medical Sciences Tabriz Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases Shahid Beheshti University of Medical Sciences Iran University of Medical Sciences. Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection: NCT00707772, BRCGL-07-03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00707772 .	A1 - Patientenpopulation
92	NCT00710619	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX: NCT00710619, F7HAEM-1965. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00710619 .	A1 - Patientenpopulation
93	NCT00716716	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Syntonix Pharmaceuticals, Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients: NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00716716 .	A1 - Patientenpopulation
94	NCT00717626	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A: NCT00717626, 1000012140. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00717626 .	A2 - Intervention
95	NCT00749476	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX: NCT00749476, 3090X1-4405. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00749476 .	A1 - Patientenpopulation
96	NCT00759655	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age: NCT00759655, 3082B2-3315 B1831002 3082B2-3315-WW. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00759655 .	A2 - Intervention
97	NCT00765726	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings: NCT00765726, 3082B2-4418 B1831003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00765726 .	A2 - Intervention
98	NCT00768287	ClinicalTrials.gov, Aptevo BioTherapeutics Aptevo Therapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B: NCT00768287, IB1001-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00768287 .	A1 - Patientenpopulation
99	NCT00782470	ClinicalTrials.gov, Bayer. Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A: NCT00782470, 12749. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00782470 .	A2 - Intervention
100	NCT00797381	ClinicalTrials.gov, Shanghai Public Health Clinical Center Merck Sharp & Dohme Corp. Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT00797381, CN2009. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00797381 .	
101	NCT00798499	ClinicalTrials.gov, AstraZeneca. A Feasibility Study to Collect Data in Patients With Haemophilia: NCT00798499, D0960M00006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00798499 .	A2 - Intervention
102	NCT00816660	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic, Safety and Tolerability Study of Recombinant Von Willebrand Factor / Recombinant Factor VIII Complex in Type 3 Von Willebrand Disease: NCT00816660, 070701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00816660 .	A1 - Patientenpopulation
103	NCT00824798	ClinicalTrials.gov, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Gait Evaluation in Haemophiliac Patients: NCT00824798, READ-LOBET-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00824798 .	A2 - Intervention
104	NCT00835068	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX: NCT00835068, 3090X1-4409 B1821007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00835068 .	A1 - Patientenpopulation
105	NCT00837356	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects: NCT00837356, NN7008-3522 2008-002157-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00837356 .	A2 - Intervention
106	NCT00839202	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital Los Angeles University of Vermont. Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay: NCT00839202, CCI-06-0069-CR002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00839202 .	A2 - Intervention
107	NCT00840086	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects: NCT00840086, NN7008-3543 2008-003960-20 101151. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00840086 .	A2 - Intervention
108	NCT00851721	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor: NCT00851721, 090701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00851721 .	A1 - Patientenpopulation
109	NCT00853086	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database: NCT00853086, F7HAEM-3537 U1111-1130-5940. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00853086 .	A1 - Patientenpopulation
110	NCT00864552	ClinicalTrials.gov, Bayer. International PMS Study - KOGENATE Bayer: NCT00864552, 11145 12252 - KG0201CH, 12253 - KG0201BE, 12256 - KG0201AT, 12258 - KG0201IT, 12259 - KG0201GR, 12260 - KG0201ES, 12261 - KG0201FR, 12264 - KG0201SE, 12266 - KG0201NL. URL:	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00864552 .	
111	NCT00866606	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects: NCT00866606, 3090A1-3305 B1821004. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00866606 .	A1 - Patientenpopulation
112	NCT00868530	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects: NCT00868530, 3082B2-3316 B1831015. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00868530 .	A2 - Intervention
113	NCT00874926	ClinicalTrials.gov, Bayer. EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS: NCT00874926, 13405 KG0702. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00874926 .	A2 - Intervention
114	NCT00879541	ClinicalTrials.gov, CSL Behring Parexel. Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A: NCT00879541, CSLCT-BIO-07-47 1472. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00879541 .	A2 - Intervention
115	NCT00882778	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection: NCT00882778, F7HAEM-3695. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00882778 .	A1 - Patientenpopulation
116	NCT00884390	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings: NCT00884390, 3082B2-4432. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00884390 .	A2 - Intervention
117	NCT00895037	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF: NCT00895037, 3082B2-4420 B1831016. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00895037 .	A2 - Intervention
118	NCT00914459	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients: NCT00914459, 3082B2-4433 B1831005 2008-008435-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00914459 .	A2 - Intervention
119	NCT00916032	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00916032, 060801. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00916032 .	A2 - Intervention
120	NCT00922597	ClinicalTrials.gov, Bayer. Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery: NCT00922597, 13213 KG0701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922597 .	A2 - Intervention
121	NCT00922792	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B: NCT00922792, NN7128-3700 2009-010080-16. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00922792 .	A2 - Intervention
122	NCT00927667	ClinicalTrials.gov, Bayer. Joint Status in Subjects With Severe Hemophilia A in Relation to Different	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Treatment Regimens: NCT00927667, 12948 2009-010147-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927667 .	
123	NCT00927992	ClinicalTrials.gov, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain: NCT00927992, B1831011 3082B1-4436. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00927992 .	A2 - Intervention
124	NCT00932555	ClinicalTrials.gov, Bayer. EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan: NCT00932555, 14344 KG0803. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00932555 .	A2 - Intervention
125	NCT00936312	ClinicalTrials.gov, Weill Medical College of Cornell University Bayer University Hospital, Bonn. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study: NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936312 .	A1 - Patientenpopulation
126	NCT00936845	ClinicalTrials.gov, Weill Medical College of Cornell University CSL Behring University of Pennsylvania. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study: NCT00936845, Females with Hemophilia. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00936845 .	A1 - Patientenpopulation
127	NCT00947193	ClinicalTrials.gov, PTC Therapeutics Genzyme, a Sanofi Company. Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B: NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00947193 .	A2 - Intervention
128	NCT00950170	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study of Safety And Efficacy Of ReFacto AF In Previously Untreated Hemophilia A Patients In The Usual Care Setting: NCT00950170, 3082B2-4434 B1831006 2008-008436-93. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00950170 .	A1 - Patientenpopulation
129	NCT00951405	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT00951405, NN7128-1907 2008-006424-54 JapicCTI-090860 U1111-1111-8584. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951405 .	A1 - Patientenpopulation
130	NCT00951873	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers: NCT00951873, NN7129-3754 2009-011267-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00951873 .	A2 - Intervention
131	NCT00952822	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection: NCT00952822, 060702. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00952822 .	A2 - Intervention
132	NCT00956345	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Patients With Haemophilia B: NCT00956345, NN7999-3639 2009-011085-28 090857. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00956345 .	
133	NCT00969319	ClinicalTrials.gov, Bayer. Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America: NCT00969319, 14285 KG0802. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00969319 .	A2 - Intervention
134	NCT00972296	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia: NCT00972296, DOleson. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00972296 .	A1 - Patientenpopulation
135	NCT00979238	ClinicalTrials.gov, St. Jude Children's Research Hospital National Heart, Lung, and Blood Institute Hemophilia of Georgia, Inc. Children's Hospital of Philadelphia University College, London. Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B: NCT00979238, AGT4HB 5R01HL094396. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00979238 .	A1 - Patientenpopulation
136	NCT00984126	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015: NCT00984126, NN7008-3568 2008-005945-46 U1111-1111-9377 JapicCTI-101357. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00984126 .	A2 - Intervention
137	NCT00989196	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00989196, GENA-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00989196 .	A2 - Intervention
138	NCT00994929	ClinicalTrials.gov, University of Pittsburgh. Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive: NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00994929 .	A2 - Intervention
139	NCT00995046	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00995046, 2007.482. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT00995046 .	A2 - Intervention
140	NCT01000844	ClinicalTrials.gov, University of Colorado, Denver Bayer Rush University Medical Center Phoenix Children's Hospital The University of Texas Health Science Center, Houston Oregon Health and Science University Emory University University of Texas Southwestern Medical Center Palmetto Health Indiana University School of Medicine Intermountain Health Care, Inc. Ann & Robert H Lurie Children's Hospital of Chicago. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency: NCT01000844, 01-436. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01000844 .	
141	NCT01027364	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B: NCT01027364, 998HB102 2009-014295-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027364 .	A1 - Patientenpopulation
142	NCT01027377	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT01027377, 998HA101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01027377 .	A2 - Intervention
143	NCT01029340	ClinicalTrials.gov, Bayer. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A: NCT01029340, 12954 2009-012149-43. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029340 .	A2 - Intervention
144	NCT01029808	ClinicalTrials.gov, Sahlgrenska University Hospital, Sweden. Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B: NCT01029808, VGO002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01029808 .	A1 - Patientenpopulation
145	NCT01034904	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A: NCT01034904, CE1250_5002_CA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01034904 .	A2 - Intervention
146	NCT01051076	ClinicalTrials.gov, City of Hope Medical Center Charta Foundation Grifols Biologicals Inc. CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics LLC. Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced): NCT01051076, 06200 2008-007019-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051076 .	A1 - Patientenpopulation
147	NCT01051544	ClinicalTrials.gov, City of Hope Medical Center Charta Foundation Grifols Biologicals Inc. CSL Behring Biotest Pharmaceuticals Corporation Grifols Therapeutics LLC. Study of First TIME Immunotolerance Induction in Severe Hemophilia A Patients With Inhibitor at High Risk of Failure: Comparison With FVIII Concentrates With or Without Von Willebrand Factor - RES.I.S.T. Naive: NCT01051544, 06201 2008-007016-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544 .	A1 - Patientenpopulation
148	NCT01053715	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Quality of Life Study of Helixate NexGen: NCT01053715, CE1250_5002_EU 1501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01053715 .	A2 - Intervention
149	NCT01064284	ClinicalTrials.gov, Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers: NCT01064284, ABB - 09 - 001 2009-011186-88. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284 .	A1 - Patientenpopulation
150	NCT01085344	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Canadian Hemophilia Prophylaxis Study: NCT01085344, 0019970022. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01085344 .	
151	NCT01090206	ClinicalTrials.gov, Virginia Commonwealth University CSL Behring. Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia: NCT01090206, PT 104212. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01090206 .	A2 - Intervention
152	NCT01105546	ClinicalTrials.gov, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. rFVIIa Prophylaxis in Children With Hemophilia A and Inhibitors: NCT01105546, ENJOIH 01 IND 14503. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01105546 .	A1 - Patientenpopulation
153	NCT01125813	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A: NCT01125813, GENA-08. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01125813 .	A2 - Intervention
154	NCT01128881	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. IMMUNINE Pre-Treatment Study: NCT01128881, 050901 2009-016719-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01128881 .	A1 - Patientenpopulation
155	NCT01138501	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01138501, NN7008-3545 U1111-1113-7182 2009-016383-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01138501 .	A2 - Intervention
156	NCT01159587	ClinicalTrials.gov, Bayer. Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report: NCT01159587, 11856. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01159587 .	A2 - Intervention
157	NCT01174446	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients: NCT01174446, 250901 2009-016720-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01174446 .	A1 - Patientenpopulation
158	NCT01178294	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A: NCT01178294, OBI-1-301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01178294 .	A1 - Patientenpopulation
159	NCT01181128	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. 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, 997HA301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01181128 .	A2 - Intervention
160	NCT01184820	ClinicalTrials.gov, Bayer. Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration: NCT01184820, 13401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01184820 .	A2 - Intervention
161	NCT01191372	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients: NCT01191372, ARC19499-001 2010-020373-17 271101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191372 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01191372 .	
162	NCT01205724	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A: NCT01205724, NN7088-3776 2010-018520-68 U1111-1116-2043 JapicCTI-101293. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01205724 .	A2 - Intervention
163	NCT01217255	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World: NCT01217255, 1000020214. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01217255 .	A2 - Intervention
164	NCT01220141	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B: NCT01220141, NN7025-3601 U1111-1116-2012. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01220141 .	A1 - Patientenpopulation
165	NCT01228669	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B: NCT01228669, NN7415-3813 2010-020465-24 U1111-1116-2356. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01228669 .	A1 - Patientenpopulation
166	NCT01229007	ClinicalTrials.gov, CSL Behring Parexel. Study of Biostate® in Children With Hemophilia A: NCT01229007, CSLCT-BIO-08-53 2009-015112-18 1495. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01229007 .	A2 - Intervention
167	NCT01232634	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children University of Sao Paulo Federal University of São Paulo University of Campinas, Brazil Baxter Healthcare Corporation. Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles: NCT01232634, 1000010841. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01232634 .	A2 - Intervention
168	NCT01233258	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT01233258, 14319 2009-012150-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233258 .	A2 - Intervention
169	NCT01233440	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein in Subjects With Hemophilia B: NCT01233440, CSL654_2001 1508 2010-018477-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01233440 .	A1 - Patientenpopulation
170	NCT01234545	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors: NCT01234545, F7HAEM-3850 U1111-1116-2488. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01234545 .	A1 - Patientenpopulation
171	NCT01238367	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NN7008-3543: NCT01238367, NN7008-3600 U1111-1117-1286 JapicCTI-101346. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01238367 .	
172	NCT01271868	ClinicalTrials.gov, Aptevo BioTherapeutics Aptevo Therapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B: NCT01271868, IB1001-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01271868 .	A1 - Patientenpopulation
173	NCT01272206	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects: NCT01272206, NN7128-3729 2010-021286-67 U1111-1118-0208. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01272206 .	A1 - Patientenpopulation
174	NCT01285089	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia: NCT01285089, F7HAEM-3856 U1111-1114-8926. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01285089 .	A1 - Patientenpopulation
175	NCT01286779	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 326 (rFIX) Continuation Study: NCT01286779, 251001 2010-022726-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01286779 .	A1 - Patientenpopulation
176	NCT01288391	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients: NCT01288391, NN7128-3840 2010-021127-28 U1111-1118-6995 JapicCTI-111455. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01288391 .	A2 - Intervention
177	NCT01303900	ClinicalTrials.gov, UMC Utrecht. Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia: NCT01303900, CVD study 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01303900 .	A2 - Intervention
178	NCT01311648	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial: NCT01311648, 13400 2010-021781-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01311648 .	A2 - Intervention
179	NCT01318707	ClinicalTrials.gov, Georgetown University. Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study: NCT01318707, BiomarkersHemA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01318707 .	A2 - Intervention
180	NCT01322620	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia: NCT01322620, F7HAEM-3911 U1111-1119-7128. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01322620 .	A2 - Intervention
181	NCT01333111	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 in Haemophilia B Patients: NCT01333111, NN7999-3747 2010-023069-24 U1111-1119-6415 JapicCTI-111644. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01333111 .	A1 - Patientenpopulation
182	NCT01335061	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Severe Hemophilia B: NCT01335061, B1821010 3090A1-3306 2011-000520-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01335061 .	
183	NCT01341912	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs): NCT01341912, GENA-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01341912 .	A2 - Intervention
184	NCT01361126	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B: NCT01361126, CSL654_2004 2010-023793-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01361126 .	A1 - Patientenpopulation
185	NCT01365520	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial of NNC 0155-0000-0004 in Patients With Haemophilia A: NCT01365520, NN7008-3893 2010-023921-39 U1111-1118-2228. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01365520 .	A2 - Intervention
186	NCT01376700	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxter Innovations GmbH Shire. Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study: NCT01376700, 061002 2011-000410-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01376700 .	A1 - Patientenpopulation
187	NCT01386268	ClinicalTrials.gov, Bayer. Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance: NCT01386268, 14927 KG0910KR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386268 .	A2 - Intervention
188	NCT01386528	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia B: NCT01386528, NN7999-3773 2010-023070-40 U1111-1121-4554. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01386528 .	A1 - Patientenpopulation
189	NCT01392547	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Patients With Congenital Haemophilia and Inhibitors: NCT01392547, NN1731-3562 2010-023803-92 U1111-1118-2228 JapicCTI-111595. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01392547 .	A1 - Patientenpopulation
190	NCT01395810	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773: NCT01395810, NN7999-3775 2010-023072-17 U1111-1121-5408 JapicCTI-121812. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01395810 .	A1 - Patientenpopulation
191	NCT01403740	ClinicalTrials.gov, Turkish Society of Hematology. Turkish Acquired Haemophilia Registry: NCT01403740, 2011/HEM/001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01403740 .	A1 - Patientenpopulation
192	NCT01405742	ClinicalTrials.gov, University of Pittsburgh National Heart, Lung, and Blood Institute. Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A: NCT01405742, PRO10020178 R34HL105870-01A1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01405742 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
193	NCT01410227	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) in the Treatment of Bleeding Episodes in Von Willebrand Disease (VWD): NCT01410227, 071001 2010-024108-84. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01410227 .	A1 - Patientenpopulation
194	NCT01425723	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B: NCT01425723, 9HB01EXT 2011-003075-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01425723 .	A1 - Patientenpopulation
195	NCT01434511	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A: NCT01434511, OBI-1-302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01434511 .	A2 - Intervention
196	NCT01436825	ClinicalTrials.gov, Bayer. Validation Study of a cOMputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients: NCT01436825, 15453 KG110FR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01436825 .	A2 - Intervention
197	NCT01439971	ClinicalTrials.gov, Catalyst Biosciences. Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia: NCT01439971, B3051001 2011-002170-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01439971 .	A2 - Intervention
198	NCT01440946	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B: NCT01440946, 9HB02PED 2011-003076-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01440946 .	A1 - Patientenpopulation
199	NCT01445197	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Study of Biostat for Treatment of Children With Hemophilia A Complicated by Antibody Development: NCT01445197, CSLCT-BIO-10-67 2010-020113-85. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01445197 .	A1 - Patientenpopulation
200	NCT01454739	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFVIIIc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A: NCT01454739, 8HA01EXT 2011-003072-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01454739 .	A2 - Intervention
201	NCT01458106	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A: NCT01458106, 8HA02PED 2011-003073-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01458106 .	A2 - Intervention
202	NCT01460147	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire.	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia: NCT01460147, 001001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01460147 .	
203	NCT01467427	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427, NN7999-3774 2011-000826-31 U1111-1119-5013 JapicCTI- 121877. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01467427 .	A1 - Patientenpopulation
204	NCT01477437	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children. Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia: NCT01477437, 1000023483. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01477437 .	A2 - Intervention
205	NCT01480180	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A: NCT01480180, NN7088-3859 U1111-1119-7416 2011-001142-15 JapicCTI- 121749. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01480180 .	A2 - Intervention
206	NCT01486927	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT01486927, CSL627_1001 2011-002393-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01486927 .	A2 - Intervention
207	NCT01488994	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 326 Pediatric Study: NCT01488994, 251101 2011-002437-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01488994 .	A1 - Patientenpopulation
208	NCT01489111	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A: NCT01489111, NN7088-3860 U1111-1119-7326 2011-001144-30 132215. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01489111 .	A2 - Intervention
209	NCT01493778	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A: NCT01493778, NN7008-3809 U1111-1119-6116 2011-001033-16 P/50/2010 JapicCTI-142544 CTR20150455. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01493778 .	A1 - Patientenpopulation
210	NCT01496274	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B: NCT01496274, CSL654_3001 2011-002415-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01496274 .	A1 - Patientenpopulation
211	NCT01503567	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries: NCT01503567, HAEM-3971 U1111-1124-6665.	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01503567 .	
212	NCT01505946	ClinicalTrials.gov, Grifols Italia S.p.A Thrombinoscope. Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors: NCT01505946, PredicTGA 373. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01505946 .	A1 - Patientenpopulation
213	NCT01507896	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 326 Surgery Study in Hemophilia B Patients: NCT01507896, 251002 2011-000413-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01507896 .	A1 - Patientenpopulation
214	NCT01510418	ClinicalTrials.gov, Dana-Farber Cancer Institute Brigham and Women's Hospital. Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B: NCT01510418, 10-343. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01510418 .	A2 - Intervention
215	NCT01541527	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Montpellier Hôpital de la Timone University Hospital, Clermont-Ferrand Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne University Hospital, Toulouse Centre Hospitalier Universitaire de Nice Centre Hospitalier Universitaire de Nîmes. Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization: NCT01541527, UF 8844. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01541527 .	A2 - Intervention
216	NCT01555749	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects: NCT01555749, NN7415-3981 2011-004575-36 U1111-1124-5137. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01555749 .	A1 - Patientenpopulation
217	NCT01561391	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery: NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561391 .	A1 - Patientenpopulation
218	NCT01561417	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects: NCT01561417, NN1007-1744 2005-005379-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561417 .	A1 - Patientenpopulation
219	NCT01561924	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography: NCT01561924, F7HAEM-1675. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01561924 .	A1 - Patientenpopulation
220	NCT01562457	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Intra-subject Variability Following Administrations of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients in a Non-bleeding State: NCT01562457, NN1731-1668 2005-000891-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562457 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
221	NCT01562587	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State: NCT01562587, F7HAEM-1503. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01562587 .	A2 - Intervention
222	NCT01563471	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers: NCT01563471, F7LIVER-1465. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01563471 .	A1 - Patientenpopulation
223	NCT01568580	ClinicalTrials.gov, Green Cross Corporation. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A: NCT01568580, GC8AIII. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01568580 .	A2 - Intervention
224	NCT01571934	ClinicalTrials.gov, Emory University National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute. Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery: NCT01571934, IRB00046800 5K23HL105785 PASs. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01571934 .	A2 - Intervention
225	NCT01579903	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC): NCT01579903, B1831077. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579903 .	A2 - Intervention
226	NCT01579955	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice: NCT01579955, F7-1947. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579955 .	A1 - Patientenpopulation
227	NCT01579968	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery: NCT01579968, F7-1948. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01579968 .	A1 - Patientenpopulation
228	NCT01580293	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A: NCT01580293, 13024 2011-005210-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01580293 .	A2 - Intervention
229	NCT01586936	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT01586936, F7-1949. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01586936 .	A1 - Patientenpopulation
230	NCT01589848	ClinicalTrials.gov, Universidad del Azuay. Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador: NCT01589848, 001 UAzuay. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01589848 .	A2 - Intervention
231	NCT01599819	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxter Innovations GmbH Shire. BAX 855 Dose-Escalation Safety Study: NCT01599819, 261101 2011-002011-28. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01599819 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
232	NCT01619046	ClinicalTrials.gov, Green Cross Corporation Atlantic Research Group. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT01619046, GreenGeneF_P3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01619046 .	A2 - Intervention
233	NCT01620801	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics Children's Hospital of Philadelphia University of Pittsburgh Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia St. James's Hospital, Ireland. Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector: NCT01620801, AAV8-hFIX19-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01620801 .	A1 - Patientenpopulation
234	NCT01623960	ClinicalTrials.gov, Turkish Society of Hematology. Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey: NCT01623960, THD-HAEM-QoL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01623960 .	A2 - Intervention
235	NCT01625390	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Phase 2/ 3 Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of BAY86-6150: NCT01625390, 15534 2011-000323-33 U1111-1133-2156. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01625390 .	A1 - Patientenpopulation
236	NCT01626105	ClinicalTrials.gov, Victor J Marder, M.D. Baxter Healthcare Corporation Los Angeles Orthopaedic Hospital. Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia: NCT01626105, PPTIH No. 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01626105 .	A2 - Intervention
237	NCT01631942	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects: NCT01631942, NN7415-3986 2011-005757-32 U1111-1126-0327. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01631942 .	A2 - Intervention
238	NCT01652027	ClinicalTrials.gov, The University of Texas Health Science Center, Houston Rho, Inc. Baxter Healthcare Corporation. Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study: NCT01652027, HSC-MS-11-0202. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01652027 .	A1 - Patientenpopulation
239	NCT01653639	ClinicalTrials.gov, Bayer. Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222: NCT01653639, 15495 2012-001045-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01653639 .	A2 - Intervention
240	NCT01662531	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety, Efficacy and Pharmacokinetics Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Children With Hemophilia B: NCT01662531, CSL654_3002 2011-006032-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01662531 .	A1 - Patientenpopulation
241	NCT01687608	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B: NCT01687608, AskBio009-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01687608 .	
242	NCT01692925	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A: NCT01692925, NN7008-4015 2012-001444-21 U1111-1129-1517. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01692925 .	A2 - Intervention
243	NCT01704521	ClinicalTrials.gov, Kenneth Sherman National Heart, Lung, and Blood Institute Vertex Pharmaceuticals Incorporated Genentech, Inc. University of Cincinnati. Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia: NCT01704521, 12053004 R34HL109334. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01704521 .	A2 - Intervention
244	NCT01708564	ClinicalTrials.gov, rEVO Biologics. A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B: NCT01708564, GTC-FVIIa-005-11 2012-002285-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01708564 .	A2 - Intervention
245	NCT01712438	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients: NCT01712438, GENA-05 2012-002554-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01712438 .	A1 - Patientenpopulation
246	NCT01731600	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT01731600, NN7088-3885 U1111-1129-6009 2012-001711-23 JapicCTI-132214. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01731600 .	A2 - Intervention
247	NCT01736475	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study): NCT01736475, 261201 2012-003599-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01736475 .	A2 - Intervention
248	NCT01748201	ClinicalTrials.gov, University of Sao Paulo General Hospital. Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT01748201, 0199/11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01748201 .	A1 - Patientenpopulation
249	NCT01757405	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen: NCT01757405, 021101 2011-006294-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01757405 .	A1 - Patientenpopulation
250	NCT01775618	ClinicalTrials.gov, Bayer. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01775618, 15912 2012-004434-42. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01775618 .	A2 - Intervention
251	NCT01790828	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A:	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT01790828, B1831078. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01790828 .	
252	NCT01800435	ClinicalTrials.gov, Oslo University Hospital. A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor: NCT01800435, EudraCTnr. 2010-022668-11 2010-022668-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01800435 .	A1 - Patientenpopulation
253	NCT01808911	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Rouen. Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study): NCT01808911, 2011/090/HP. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01808911 .	A1 - Patientenpopulation
254	NCT01810666	ClinicalTrials.gov, Bayer. Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A: NCT01810666, 16287 2014-001362-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01810666 .	A2 - Intervention
255	NCT01811875	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A: NCT01811875, 8VWF07. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01811875 .	A2 - Intervention
256	NCT01817868	ClinicalTrials.gov, Bayer. Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients: NCT01817868, 16368 KG1210TR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01817868 .	A2 - Intervention
257	NCT01830712	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors: NCT01830712, F7HAEM-3864 U1111-1114-9206. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01830712 .	A1 - Patientenpopulation
258	NCT01856751	ClinicalTrials.gov, Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepicę i Skazy Krwotoczne Thrombus. Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa: NCT01856751, TGA-TEM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01856751 .	A1 - Patientenpopulation
259	NCT01863758	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT01863758, GENA-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01863758 .	A2 - Intervention
260	NCT01913405	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures: NCT01913405, 261204. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01913405 .	A2 - Intervention
261	NCT01921855	ClinicalTrials.gov, Bayer. Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors: NCT01921855, 13787 2008-000117-29.	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01921855 .	
262	NCT01945593	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A: NCT01945593, 261302 2013-002236-24. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01945593 .	A2 - Intervention
263	NCT01949792	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors: NCT01949792, NN7777-4086 2013-000040-26 U1111-1138-2521. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01949792 .	A2 - Intervention
264	NCT01959555	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain: NCT01959555, HAEM-4076 U1111-1136-7052 NOV-HEM-2013-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959555 .	A5 - Studientyp
265	NCT01959919	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO: NCT01959919, B1831081. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01959919 .	A2 - Intervention
266	NCT01968655	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: NCT01968655, OBI-1-301a. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01968655 .	A1 - Patientenpopulation
267	NCT01988532	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia: NCT01988532, HAEM-4073 U1111-1138-3464. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01988532 .	A2 - Intervention
268	NCT01992549	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII: NCT01992549, GENA-15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01992549 .	A2 - Intervention
269	NCT02018393	ClinicalTrials.gov, Hospital Universitario La Paz. Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors: NCT02018393, PI-1405. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02018393 .	A1 - Patientenpopulation
270	NCT02020369	ClinicalTrials.gov, rEVO Biologics Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. Phase III Study of Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT02020369, RB-FVIIa-006-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02020369 .	A1 - Patientenpopulation
271	NCT02027779	ClinicalTrials.gov, Green Cross Corporation Atlantic Research Group. Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A: NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02027779 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
272	NCT02035384	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A: NCT02035384, NN7008-3553 U1111-1126-0353 ENCEPP/SDPP/5501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035384 .	A2 - Intervention
273	NCT02035605	ClinicalTrials.gov, Alnylam Pharmaceuticals. A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients: NCT02035605, ALN-AT3SC-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02035605 .	A1 - Patientenpopulation
274	NCT02048111	ClinicalTrials.gov, Cangene Corporation. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B: NCT02048111, IB1001-04. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02048111 .	A1 - Patientenpopulation
275	NCT02049099	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care: NCT02049099, Sobi.HAEM89-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02049099 .	A5 - Studientyp
276	NCT02053792	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B: NCT02053792, CSL654_3003 2012-005489-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02053792 .	A1 - Patientenpopulation
277	NCT02061033	ClinicalTrials.gov, Karolinska University Hospital The Swedish Society of Medicine Karolinska Institutet. Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease: NCT02061033, GHMJA2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061033 .	A1 - Patientenpopulation
278	NCT02061072	ClinicalTrials.gov, McMaster University Canadian Hemophilia Society. Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1: NCT02061072, 13-351-D. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02061072 .	A2 - Intervention
279	NCT02078427	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD): NCT02078427, 061001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02078427 .	A2 - Intervention
280	NCT02083965	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Pharmacokinetics of rFVIII Fc at Two Vial Strengths: NCT02083965, 997HA307 2013-003013-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02083965 .	A2 - Intervention
281	NCT02084810	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and NovoSeven® in Healthy Male Subjects: NCT02084810, NN7777-4087 2013-003163-63 U1111-1145-6620. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02084810 .	A1 - Patientenpopulation
282	NCT02093065	ClinicalTrials.gov, Boston Children's Hospital Baxter Healthcare Corporation. Platelet Function in Patients With Hemophilia A: NCT02093065, BCH-CPRS-hemophilia A. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093065 .	
283	NCT02093741	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS): NCT02093741, 061101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093741 .	A2 - Intervention
284	NCT02093897	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Pharmacokinetic, Efficacy, and Safety Study of Recombinant Factor VIII Single Chain (rVIII-SingleChain) in Children With Severe Hemophilia A: NCT02093897, CSL627_3002 2012-001336-65. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02093897 .	A2 - Intervention
285	NCT02108132	ClinicalTrials.gov, Cairo University Affiliated Hospital to Academy of Military Medical Sciences. Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia: NCT02108132, SC-HEM. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02108132 .	A2 - Intervention
286	NCT02116855	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children: NCT02116855, BCH-20140415. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02116855 .	A2 - Intervention
287	NCT02137850	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A: NCT02137850, NN7088-3908 2013-004025-88 U1111-1148-1897 REec-2014-0898 JapicCTI-142577. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02137850 .	A1 - Patientenpopulation
288	NCT02141074	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074, NN7999-3895 2012-004867-38 U1111-1135-9557 JapicCTI-142611 NL53683.091.15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02141074 .	A1 - Patientenpopulation
289	NCT02165462	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Bilateral Deficit Phenomenon in Patients With Haemophilic Arthropathy: NCT02165462, PROPRIO-HE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165462 .	A2 - Intervention
290	NCT02165592	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia: NCT02165592, UCAM-2. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02165592 .	A2 - Intervention
291	NCT02170402	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. China ADVATE PTP Study: NCT02170402, 061301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02170402 .	A2 - Intervention
292	NCT02172950	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02172950, CSL627_3001 2013-003262-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02172950 .	A2 - Intervention
293	NCT02190149	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		With ADVATE or RIXUBIS: NCT02190149, 061302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02190149 .	
294	NCT02191436	ClinicalTrials.gov, ANA TORRES-ORTUÑO Pfizer Universidad de Murcia. Adherence to Treatment in Hemophilia: NCT02191436, ADHERENCE ADHE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02191436 .	A2 - Intervention
295	NCT02196207	ClinicalTrials.gov, Margaret Ragni University of Pittsburgh. Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial: NCT02196207, PRO14020038. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207 .	A2 - Intervention
296	NCT02197611	ClinicalTrials.gov, Universidad de Murcia. Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia: NCT02197611, Haemo Adhaesione Haemo-Adhaesione. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02197611 .	A2 - Intervention
297	NCT02198014	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee: NCT02198014, ARTHROPATHY ARTHROPAT. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198014 .	A2 - Intervention
298	NCT02198040	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow: NCT02198040, ELBOW. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198040 .	A2 - Intervention
299	NCT02198430	ClinicalTrials.gov, Universidad de Murcia. Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia: NCT02198430, Hemo-HOLISTIC HOLISTIC. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02198430 .	A2 - Intervention
300	NCT02199639	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili: NCT02199639, ibHEro. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199639 .	A2 - Intervention
301	NCT02199717	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children Canadian Hemophilia Society. An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia: NCT02199717, 1000039947. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02199717 .	A2 - Intervention
302	NCT02207218	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan: NCT02207218, NN7008-4105 U1111-1144-8212. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207218 .	A2 - Intervention
303	NCT02207894	ClinicalTrials.gov, Haemophilia Centre Rhine Main University of Bonn Malmö University Hopital Cardiologique Louis Pradel, Unité d'Hémostase Clinique Bron. A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI: NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02207894 .	A1 - Patientenpopulation
304	NCT02210091	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire.	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		BAX 855 Pediatric Study: NCT02210091, 261202 2014-000742-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02210091 .	
305	NCT02213250	ClinicalTrials.gov, Pfizer. An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B: NCT02213250, B1821048 2015-003027-61. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02213250 .	A1 - Patientenpopulation
306	NCT02225483	ClinicalTrials.gov, CancerCare Manitoba The Hospital for Sick Children Novo Nordisk A/S. Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function: NCT02225483, H2013:304. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02225483 .	A2 - Intervention
307	NCT02229331	ClinicalTrials.gov, Universitaire Ziekenhuizen Leuven Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait: NCT02229331, 3DMKFM_haemo1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02229331 .	A2 - Intervention
308	NCT02231944	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients: NCT02231944, R9VFSE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02231944 .	A1 - Patientenpopulation
309	NCT02234310	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Study to Determine the Safety and Efficacy of rFIXFc in Untreated Males With Severe Hemophilia B: NCT02234310, 998HB303 2013-003629-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234310 .	A1 - Patientenpopulation
310	NCT02234323	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. 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, 997HA306 2013-005512-10. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02234323 .	A1 - Patientenpopulation
311	NCT02241694	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives: NCT02241694, F7HAEM-4146 U1111-1147-4202. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02241694 .	A2 - Intervention
312	NCT02246868	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients: NCT02246868, 8VWFSE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246868 .	A2 - Intervention
313	NCT02246881	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Haemophilia A: NCT02246881, 8VWFPK. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246881 .	
314	NCT02246894	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A: NCT02246894, 8VWF05. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02246894 .	A2 - Intervention
315	NCT02250482	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery: NCT02250482, 8VWF02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250482 .	A1 - Patientenpopulation
316	NCT02250560	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery: NCT02250560, R9VFCIMS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250560 .	A1 - Patientenpopulation
317	NCT02250573	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery: NCT02250573, R9VFSUR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02250573 .	A1 - Patientenpopulation
318	NCT02253693	ClinicalTrials.gov, University of Valencia Baxter Healthcare Corporation. Exploratory Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry: NCT02253693, H14-23641. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02253693 .	A2 - Intervention
319	NCT02256917	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT02256917, GENA-21B. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02256917 .	A2 - Intervention
320	NCT02263066	ClinicalTrials.gov, Bayer. Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rFVIII Contained Regular Prophylaxis: NCT02263066, 17653. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263066 .	A5 - Studientyp
321	NCT02263456	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B: NCT02263456, RP9VFPK. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263456 .	A1 - Patientenpopulation
322	NCT02263469	ClinicalTrials.gov, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years: NCT02263469, R9VF03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02263469 .	A1 - Patientenpopulation
323	NCT02279199	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM): NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02279199 .	A2 - Intervention
324	NCT02280265	ClinicalTrials.gov, Nanjing Medical University. Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A: NCT02280265,	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Prophylaxis201407008-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02280265 .	
325	NCT02282410	ClinicalTrials.gov, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02282410, 2014-053-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02282410 .	A2 - Intervention
326	NCT02284789	ClinicalTrials.gov, Bayer. Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation: NCT02284789, 17819. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02284789 .	A2 - Intervention
327	NCT02300519	ClinicalTrials.gov, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer Ecole Normale Supérieure des Mines de Saint-Etienne. Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case: NCT02300519, 1408185 2014-A01734-43. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02300519 .	A2 - Intervention
328	NCT02306694	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University Baxter Healthcare Corporation. Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A: NCT02306694, e11104. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02306694 .	A2 - Intervention
329	NCT02314325	ClinicalTrials.gov, St. James's Hospital, Ireland Baxter BioScience. Subclinical Joint Bleeding in Irish Adults With Severe Haemophilia A on Personalised Prophylaxis Regimens: NCT02314325, 2013-003240-23. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02314325 .	A2 - Intervention
330	NCT02319070	ClinicalTrials.gov, Bayer. 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece: NCT02319070, 17493 KG1411GR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02319070 .	A2 - Intervention
331	NCT02324517	ClinicalTrials.gov, Sheba Medical Center. Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders: NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02324517 .	A2 - Intervention
332	NCT02336178	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China: NCT02336178, B1821052 2016-000765-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02336178 .	A1 - Patientenpopulation
333	NCT02343406	ClinicalTrials.gov, AbbVie European Organisation for Research and Treatment of Cancer - EORTC. Adult Study: ABT-414 Alone or ABT-414 Plus Temozolomide vs. Lomustine or Temozolomide for Recurrent Glioblastoma Pediatric Study: Evaluation of ABT-414 in Children With High Grade Gliomas (INTELLANCE 2): NCT02343406, M14-483 2014-004438-24 EORTC 1410-BTG. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02343406 .	A1 - Patientenpopulation
334	NCT02362581	ClinicalTrials.gov, Chulalongkorn University. Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia A: NCT02362581, 3125055. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02362581 .	
335	NCT02389205	ClinicalTrials.gov, Tri-Service General Hospital. The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia: NCT02389205, TSGH-105-165. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389205 .	A2 - Intervention
336	NCT02392156	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes: NCT02392156, 997HA401. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02392156 .	A2 - Intervention
337	NCT02396342	ClinicalTrials.gov, uniQure biopharma B.V. Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B: NCT02396342, CT-AMT-060-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396342 .	A1 - Patientenpopulation
338	NCT02396862	ClinicalTrials.gov, Bayer. Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment: NCT02396862, 17285 KG1301. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02396862 .	A2 - Intervention
339	NCT02402829	ClinicalTrials.gov, Children's Mercy Hospital Kansas City. A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture: NCT02402829, 14040182. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02402829 .	A2 - Intervention
340	NCT02418793	ClinicalTrials.gov, Opko Biologics. A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B: NCT02418793, CP-5-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02418793 .	A2 - Intervention
341	NCT02433782	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT02433782, He-Fascial. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02433782 .	A1 - Patientenpopulation
342	NCT02448680	ClinicalTrials.gov, LFB USA, Inc. Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa: NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02448680 .	A1 - Patientenpopulation
343	NCT02453542	ClinicalTrials.gov, Karolinska Institutet. Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors: NCT02453542, 202100-2973. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02453542 .	A1 - Patientenpopulation
344	NCT02460458	ClinicalTrials.gov, Fondazione Angelo Bianchi Bonomi Sintesi Research Srl. Type 3 Von Willebrand International Registries Inhibitor Prospective Study: NCT02460458, ABB-11-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02460458 .	A1 - Patientenpopulation
345	NCT02461992	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A: NCT02461992, B1831082 2015-003685-88. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02461992 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
346	NCT02472665	ClinicalTrials.gov, Grifols Therapeutics LLC Instituto Grifols, S.A. Efficacy and Safety of Fanhdi®, a High-purity Von Willebrand Containing FVIII Concentrate, in Pediatric Patients With Von Willebrand Disease: NCT02472665, IG1005. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02472665 .	A1 - Patientenpopulation
347	NCT02476942	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02476942 .	A7 - Publikationstyp
348	NCT02479087	ClinicalTrials.gov, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico Sintesi Research Srl. Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients: NCT02479087, FCG-CNS-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02479087 .	A1 - Patientenpopulation
349	NCT02483208	ClinicalTrials.gov, Bayer. Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate: NCT02483208, 17608 2014-005173-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02483208 .	A2 - Intervention
350	NCT02484092	ClinicalTrials.gov, Pfizer. A Gene Therapy Study for Hemophilia B: NCT02484092, C0371005 SPK-9001-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484092 .	A1 - Patientenpopulation
351	NCT02484638	ClinicalTrials.gov, CSL Behring. Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors: NCT02484638, CSL689_2001 2012-001309-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02484638 .	A1 - Patientenpopulation
352	NCT02490787	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to Haemophilia A Subjects: NCT02490787, NN7415-4159 2014-003793-16 U1111-1161-1501 NL53826.018.15. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02490787 .	A2 - Intervention
353	NCT02492984	ClinicalTrials.gov, Pfizer. PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A: NCT02492984, B1831083 2015-005040-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02492984 .	A2 - Intervention
354	NCT02502149	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. Pharmacokinetics and Safety of rFVIII-Fc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale: NCT02502149, 997HA309 2014-003895-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02502149 .	A2 - Intervention
355	NCT02506023	ClinicalTrials.gov, Emory University. Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers: NCT02506023,	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		IRB00080329. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02506023 .	
356	NCT02512211	ClinicalTrials.gov, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Validation of Questionnaires HAL and HEP: NCT02512211, VALIDATION. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512211 .	A2 - Intervention
357	NCT02512250	ClinicalTrials.gov, Swiss Hemophilia Network. Swiss Hemophilia Registry: NCT02512250, 2014-0667. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02512250 .	A2 - Intervention
358	NCT02528968	ClinicalTrials.gov, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A: NCT02528968, 2015-MED-13. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02528968 .	A2 - Intervention
359	NCT02540187	ClinicalTrials.gov, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne Pfizer. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients: NCT02540187, 1108164. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02540187 .	A2 - Intervention
360	NCT02541942	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial: NCT02541942, NN1731-4214 2015-001919-13 U1111-1169-6103. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02541942 .	A2 - Intervention
361	NCT02546622	ClinicalTrials.gov, American Thrombosis and Hemostasis Network Shire CSL Behring Bioverativ Therapeutics Inc. Bayer. ATHN 2: Factor Switching Study: NCT02546622, ATHN 2. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02546622 .	A2 - Intervention
362	NCT02548143	ClinicalTrials.gov, LFB USA, Inc. Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures: NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02548143 .	A1 - Patientenpopulation
363	NCT02554526	ClinicalTrials.gov, Nara Medical University Shire. Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT02554526, J150100036. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554526 .	A1 - Patientenpopulation
364	NCT02554773	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. An Open-label Extension Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Patients With Moderate or Severe Hemophilia A or B: NCT02554773, LTE14762 ALN-AT3SC-002 2015-001395-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02554773 .	A2 - Intervention
365	NCT02568202	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S): NCT02568202, HAEM-4268 U1111-1171-8168. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02568202 .	A1 - Patientenpopulation
366	NCT02571569	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Single Escalating Dose	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		and Multiple Dose Study of BAY 1093884 in Subjects With Severe Hemophilia Types A or B, With or Without Inhibitors: NCT02571569, 16144 2014-003283-20. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02571569 .	
367	NCT02576795	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients: NCT02576795, BMN270-201 2014-003880-38. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02576795 .	A2 - Intervention
368	NCT02577614	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University. FEIBA and Use of Blood Products in Cardiac Surgery: NCT02577614, 11975. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02577614 .	A1 - Patientenpopulation
369	NCT02581735	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia Universidad de Murcia Medtep Inc. Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia: NCT02581735, uPatient. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581735 .	A2 - Intervention
370	NCT02581969	ClinicalTrials.gov, Bayer. Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A.": NCT02581969, 18251. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02581969 .	A2 - Intervention
371	NCT02582060	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography: NCT02582060, 14-00030. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582060 .	A2 - Intervention
372	NCT02582450	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia Medtep Inc. Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia: NCT02582450, Veritas-Validation. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02582450 .	A2 - Intervention
373	NCT02585635	ClinicalTrials.gov, Neuroscience Research Australia Sydney Children's Hospitals Network The George Institute Royal Children's Hospital. Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia: NCT02585635, H15-263263. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585635 .	A2 - Intervention
374	NCT02585960	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. BAX 855 PK-guided Dosing: NCT02585960, 261303 2014-005477-37. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02585960 .	A2 - Intervention
375	NCT02586012	ClinicalTrials.gov, Craig Seaman University of Pittsburgh. Weight-based Dosing in Hemophilia A: NCT02586012, PRO15010061. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02586012 .	A2 - Intervention
376	NCT02601170	ClinicalTrials.gov, Tri-Service General Hospital. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy: NCT02601170, 2-102-05-019. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02601170 .	A1 - Patientenpopulation
377	NCT02610127	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A: NCT02610127, 241302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02610127 .	Patientenpopulation
378	NCT02615691	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP): NCT02615691, 261203. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02615691 .	A1 - Patientenpopulation
379	NCT02618915	ClinicalTrials.gov, Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02618915, 101HEMB01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02618915 .	A1 - Patientenpopulation
380	NCT02622321	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Efficizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors: NCT02622321, BH29884 2015-002866-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321 .	A1 - Patientenpopulation
381	NCT02622646	ClinicalTrials.gov, Hospital Universitario La Fe. Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients: NCT02622646, HUF-OCT-2015-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622646 .	A2 - Intervention
382	NCT02634424	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris Baxter Healthcare Corporation. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A: NCT02634424, P140701. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634424 .	A2 - Intervention
383	NCT02634723	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A: NCT02634723, 061501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634723 .	A1 - Patientenpopulation
384	NCT02634918	ClinicalTrials.gov, Northwell Health National Cancer Institute University of California, San Diego. Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers: NCT02634918, #15-145. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02634918 .	A2 - Intervention
385	NCT02674997	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. GAS-Hem Feasibility Study: NCT02674997, 001501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02674997 .	A2 - Intervention
386	NCT02677818	ClinicalTrials.gov, Zhujiang Hospital Guangdong Province, Department of Science and Technology. The Relationship Between Clotting Factor VIII and Bleeding Adverse Reactions in Patients Under the Therapies of Thrombolysis, Anticoagulation and Anti-platelet: NCT02677818, 2014-YXB-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02677818 .	A1 - Patientenpopulation
387	NCT02695160	ClinicalTrials.gov, Sangamo Therapeutics. Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Severe Hemophilia B: NCT02695160, SB-FIX-1501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02695160 .	
388	NCT02697370	ClinicalTrials.gov, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust University of Wales Cardiff United Kingdom Uppsala University. Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A: NCT02697370, 12/SC/0363. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02697370 .	A2 - Intervention
389	NCT02716194	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. BAX 826 Dose-Escalation Safety Study: NCT02716194, 291501 2015-004079-60. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02716194 .	A2 - Intervention
390	NCT02718677	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment: NCT02718677, B1831088. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02718677 .	A2 - Intervention
391	NCT02726139	ClinicalTrials.gov, Boston VA Research Institute, Inc. Shire Emory University University of Michigan. Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation: NCT02726139, BVARI_GG_2016_1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02726139 .	A1 - Patientenpopulation
392	NCT02727647	ClinicalTrials.gov, Chulalongkorn University. Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients: NCT02727647, 3125056. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02727647 .	A2 - Intervention
393	NCT02740413	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study: NCT02740413, B1821054. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02740413 .	A2 - Intervention
394	NCT02750085	ClinicalTrials.gov, Victor Blanchette St. Paul's Hospital Montreal Children's Hospital of the MUHC Queen's University University Hospital, Motol University Hospital Brno Royal Children's Hospital Sydney Children's Hospitals Network Royal Prince Alfred Hospital, Sydney, Australia The Hospital for Sick Children. Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia: NCT02750085, myPKFiT™ Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02750085 .	A2 - Intervention
395	NCT02764489	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study (FEIBA STAR): NCT02764489, 091501 2015-005781-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02764489 .	A1 - Patientenpopulation
396	NCT02776826	ClinicalTrials.gov, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry Pilot Study: NCT02776826, WBDR Pilot Phase. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02776826 .	A2 - Intervention
397	NCT02781233	ClinicalTrials.gov, University of Valencia Shire. A Progressive Resistance Training Program in Patients With Haemophilia: NCT02781233, H15-29504. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781233 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
398	NCT02781766	ClinicalTrials.gov, Hospices Civils de Lyon. TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia: NCT02781766, 2012-765. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02781766 .	A2 - Intervention
399	NCT02795767	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors: NCT02795767, BH29992 2016-000073-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767 .	A1 - Patientenpopulation
400	NCT02796222	ClinicalTrials.gov, University of British Columbia Biogen. Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia: NCT02796222, CAN-FAB-15-10911. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02796222 .	A2 - Intervention
401	NCT02803502	ClinicalTrials.gov, Brugmann University Hospital. Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis?: NCT02803502, CHUB-PK TGT. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02803502 .	A2 - Intervention
402	NCT02807753	ClinicalTrials.gov, University of Miami Shire. The Hemophilia Ultrasound Project: NCT02807753, 20151156. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02807753 .	A2 - Intervention
403	NCT02825667	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia. Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Hemophilic Arthropathy of Ankle: NCT02825667, AnHe-Fascial. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825667 .	A2 - Intervention
404	NCT02825706	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia. Educational Physiotherapy in Haemophilia: NCT02825706, EducationalPhys. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02825706 .	A2 - Intervention
405	NCT02830477	ClinicalTrials.gov, Bayer. Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis: NCT02830477, 18559 KV1601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02830477 .	A2 - Intervention
406	NCT02851082	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Toulouse. Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study: NCT02851082, 15 7674 03. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02851082 .	A2 - Intervention
407	NCT02866526	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia: NCT02866526, 2016-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02866526 .	A2 - Intervention
408	NCT02870114	ClinicalTrials.gov, University of Minho Hospital Sao Joao Portuguese hemophilia association and other congenital coagulopathies. National Survey of People	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		With Haemophilia in Portugal: NCT02870114, 520101.ID1825. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870114 .	
409	NCT02870452	ClinicalTrials.gov, University of Minho Hospital Sao Joao. Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia: NCT02870452, RCT520101.ID1825. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02870452 .	A2 - Intervention
410	NCT02888223	ClinicalTrials.gov, Sinocelltech Ltd. Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A: NCT02888223, SCT800HA1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02888223 .	A2 - Intervention
411	NCT02895945	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. BAX 802 in CHA With Inhibitors: NCT02895945, 241502 2015-005521-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02895945 .	A1 - Patientenpopulation
412	NCT02908243	ClinicalTrials.gov, Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis Changhua Christian Hospital Taipei Medical University Hospital Taipei Veterans General Hospital, Taiwan Taipei Medical University Shuang Ho Hospital Taichung Veterans General Hospital China Medical University Hospital Kaohsiung Medical University Chung-Ho Memorial Hospital. Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan: NCT02908243, 141115. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02908243 .	A2 - Intervention
413	NCT02911233	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Caen. Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity: NCT02911233, 13-136. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02911233 .	A2 - Intervention
414	NCT02912143	ClinicalTrials.gov, Ludwig-Maximilians - University of Munich Pediatric Committee of the German Thrombosis and Hemostasis Research Society Society for Thrombosis and Haemostasis Research. German Pediatric Hemophilia Research Database: NCT02912143, GEPHARD DRKS00011101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02912143 .	A2 - Intervention
415	NCT02919800	ClinicalTrials.gov, Opko Biologics. A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male: NCT02919800, CP-5-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02919800 .	A1 - Patientenpopulation
416	NCT02920398	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Comparative, Double Blind, Randomised Cross-over Trial Investigating Single Dose Pharmacokinetics and Safety of Turoctocog Alfa Pegol From the Pivotal Process and Turoctocog Alfa Pegol From the Commercial Process in Patients With Severe Haemophilia A: NCT02920398, NN7088-4033 2015-005327-63 U1111-1176-9253. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02920398 .	A2 - Intervention
417	NCT02921945	ClinicalTrials.gov, Sinocelltech Ltd. Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A: NCT02921945,	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		SCT800HA3. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02921945 .	
418	NCT02922231	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea: NCT02922231, 251501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02922231 .	A1 - Patientenpopulation
419	NCT02930317	ClinicalTrials.gov, Chia Tai Tianqing Pharmaceutical Group Co., Ltd. Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (rFVIII) Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02930317, CTTQ-NXBYZ. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02930317 .	A2 - Intervention
420	NCT02938156	ClinicalTrials.gov, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. UK - EHL Outcomes Registry: NCT02938156, RFH/9782. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938156 .	A2 - Intervention
421	NCT02938585	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A: NCT02938585, NN7008-4028 U1111-1150-0765 CTR20160811 2013-004791-35. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02938585 .	A2 - Intervention
422	NCT02941354	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A: NCT02941354, NN7008-4239 2015-004379-56 U1111-1175-1191. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941354 .	A2 - Intervention
423	NCT02941783	ClinicalTrials.gov, Bayer. Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients: NCT02941783, 18706 2015/01011. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02941783 .	A2 - Intervention
424	NCT02954575	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02954575, WIL-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02954575 .	A2 - Intervention
425	NCT02962765	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ: NCT02962765, GENA-99. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02962765 .	A2 - Intervention
426	NCT02971930	ClinicalTrials.gov, Bayer. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: NCT02971930, 19144. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971930 .	A2 - Intervention
427	NCT02971969	ClinicalTrials.gov, Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02971969, 101HEMB02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02971969 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
428	NCT02974855	ClinicalTrials.gov, Pfizer. PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia: NCT02974855, B7841002 2016-001885-27. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02974855 .	A2 - Intervention
429	NCT02976753	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products: NCT02976753, Sobi.Elocta-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02976753 .	A2 - Intervention
430	NCT02979119	ClinicalTrials.gov, PedNet Haemophilia Research Foundation Lund University Hospital. The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry): NCT02979119, Version 5.1 June 2014. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02979119 .	A2 - Intervention
431	NCT02994407	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of Turoctocog Alfa Pegol Injected Under the Skin in Patients With Haemophilia A: NCT02994407, NN7170-4213 U1111-1183-5111 2016-002396-99 JapicCTI-173683. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02994407 .	A2 - Intervention
432	NCT02996942	ClinicalTrials.gov, Lund University. Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A: NCT02996942, 2012/118. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02996942 .	A2 - Intervention
433	NCT02999308	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children: NCT02999308, CHIPS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02999308 .	A2 - Intervention
434	NCT03001830	ClinicalTrials.gov, University College, London Medical Research Council. Gene Therapy for Haemophilia A: NCT03001830, UCL 13/0076 2016-000925-38 MR/L013185/1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03001830 .	A2 - Intervention
435	NCT03002480	ClinicalTrials.gov, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography: NCT03002480, 16-00501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03002480 .	A1 - Patientenpopulation
436	NCT03003533	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics. A Gene Transfer Study for Hemophilia A: NCT03003533, SPK-8011-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03003533 .	A2 - Intervention
437	NCT03006965	ClinicalTrials.gov, Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis Shire Instituto de Investigación Hospital Universitario La Paz. Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®: NCT03006965, PK HemoA-SP STH-OCT-2016-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03006965 .	A2 - Intervention
438	NCT03009591	ClinicalTrials.gov, Real Fundación Victoria Eugenia. Fascial Therapy in Elbow Hemophilic Arthropathy: NCT03009591, HeL-Fascial. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03009591 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
439	NCT03020160	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Eficizumab Given Every 4 Weeks in Participants With Hemophilia A: NCT03020160, BO39182 2016-001094-33. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160 .	A3 - Vergleichsarm
440	NCT03034044	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe: NCT03034044, B1831086. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03034044 .	A1 - Patientenpopulation
441	NCT03054389	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews: NCT03054389, 001601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054389 .	A1 - Patientenpopulation
442	NCT03054662	ClinicalTrials.gov, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain World Federation of Hemophilia. Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast: NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03054662 .	A2 - Intervention
443	NCT03055611	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B: NCT03055611, Sobi.HAEM89-002. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03055611 .	A2 - Intervention
444	NCT03061201	ClinicalTrials.gov, Sangamo Therapeutics. Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT03061201, SB-525-1603. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03061201 .	A2 - Intervention
445	NCT03075670	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B: NCT03075670, NN7999-4260 2016-001149-25 U1111-1180-7154. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03075670 .	A1 - Patientenpopulation
446	NCT03091751	ClinicalTrials.gov, Grifols Biologicals Inc. Efficacy and Safety of AlphaNine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B: NCT03091751, IG-404-1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03091751 .	A1 - Patientenpopulation
447	NCT03093480	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. Swedish Orphan Biovitrum. 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, 997HA402 2017-000373-36. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03093480 .	A1 - Patientenpopulation
448	NCT03095287	ClinicalTrials.gov, Grifols Therapeutics LLC.	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy: NCT03095287, GBI1406. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03095287 .	Patientenpopulation
449	NCT03103542	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum Bioverativ Therapeutics Inc. Study of rFVIII-Fc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies: NCT03103542, Sobi.Elocta-003 2017-000065-73. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03103542 .	A1 - Patientenpopulation
450	NCT03136003	ClinicalTrials.gov, The Hospital for Sick Children Canadian Hemophilia Society St. Michael's Hospital, Toronto Nationwide Children's Hospital. DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03136003, 1000054948. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03136003 .	A2 - Intervention
451	NCT03154437	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Efficizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437 .	A1 - Patientenpopulation
452	NCT03157154	ClinicalTrials.gov, Nantes University Hospital. Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies: NCT03157154, RC17_0150. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03157154 .	A2 - Intervention
453	NCT03159663	ClinicalTrials.gov, Assiut University. Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients: NCT03159663, Assiut1987. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03159663 .	A2 - Intervention
454	NCT03168685	ClinicalTrials.gov, Healthcare Innovation Technology Lab Bayer. Hemophilia Mobile App Usability Pilot: NCT03168685, Pro00021564. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03168685 .	A2 - Intervention
455	NCT03169972	ClinicalTrials.gov, Shire Shire Japan KK. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey: NCT03169972, 261601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03169972 .	A2 - Intervention
456	NCT03179748	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Study Investigating Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients: NCT03179748, NN7008-4253 U1111-1171-9845. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03179748 .	A2 - Intervention
457	NCT03185897	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Shire. Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia: NCT03185897, 201601. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03185897 .	A2 - Intervention
458	NCT03186677	ClinicalTrials.gov, ISU Abxis Co., Ltd. Catalyst Biosciences. Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients: NCT03186677, ISU304-001/CB2679d. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03186677 .	A1 - Patientenpopulation
459	NCT03191799	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Efficizumab in Hemophilia A Patients With	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Inhibitors: NCT03191799, MO39129 2016-004366-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799 .	
460	NCT03196284	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients With Inhibitors: NCT03196284, NN7415-4310 U1111-1179-2925 2016-000510-30 JapicCTI-173681. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196284 .	A1 - Patientenpopulation
461	NCT03196297	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors: NCT03196297, NN7415-4255 U1111-1179-3872 2016-000614-29 JapicCTI-173682. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03196297 .	A2 - Intervention
462	NCT03199794	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice: NCT03199794, 241501. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03199794 .	A1 - Patientenpopulation
463	NCT03204539	ClinicalTrials.gov, University of California, Davis. INdividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF: NCT03204539, 988465. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03204539 .	A1 - Patientenpopulation
464	NCT03205163	ClinicalTrials.gov, Bioverativ Therapeutics Inc. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A): NCT03205163, 242HA101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03205163 .	A2 - Intervention
465	NCT03217032	ClinicalTrials.gov, Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. Gene Modified Stem Cells for Hemophilia A and B: NCT03217032, GIMI-IRB-17007. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03217032 .	A2 - Intervention
466	NCT03237273	ClinicalTrials.gov, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust Pfizer. HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound: NCT03237273, 63143. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03237273 .	A2 - Intervention
467	NCT03248141	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns: NCT03248141, B1821056 HEMOBAFS. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03248141 .	A2 - Intervention
468	NCT03264014	ClinicalTrials.gov, University of Pretoria Novo Nordisk A/S Medical Research Council, South Africa. Combining Registry Data in Haemophilia: TARGET H: NCT03264014, UP TARGET H. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03264014 .	A2 - Intervention
469	NCT03272568	ClinicalTrials.gov, Emory University Bioverativ Therapeutics Inc. Extended Half Life Factor (EHF)	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers: NCT03272568, IRB00095067. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03272568 .	
470	NCT03276130	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B: NCT03276130, Sobi.HAEM89-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03276130 .	A2 - Intervention
471	NCT03286153	ClinicalTrials.gov, Bloodworks[Seattle Children's Hospital Oregon Health and Science University Providence Health & Services. Comparison of Ideal vs. Actual Weight Base Factor Dosing: NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03286153 .	A2 - Intervention
472	NCT03287999	ClinicalTrials.gov, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B: NCT03287999, 11296. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03287999 .	A2 - Intervention
473	NCT03299699	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia: NCT03299699, 2017-06. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03299699 .	A2 - Intervention
474	NCT03301376	ClinicalTrials.gov, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort: NCT03301376, 2016-51. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03301376 .	A2 - Intervention
475	NCT03307980	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B: NCT03307980, C0371003 SPK-9001-LTFU-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03307980 .	A1 - Patientenpopulation
476	NCT03313531	ClinicalTrials.gov, Lund University Shire. Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay: NCT03313531, TGA1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03313531 .	A2 - Intervention
477	NCT03315455	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Efficizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455 .	A2 - Intervention
478	NCT03327779	ClinicalTrials.gov, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry: NCT03327779, WBDR. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03327779 .	A2 - Intervention
479	NCT03344003	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate: NCT03344003, WIL-26. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003 .	A1 - Patientenpopulation
480	NCT03358836	ClinicalTrials.gov, Bloodworks CSL Behring. Joint Health Study: NCT03358836, Joint Health Study.	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03358836 .	
481	NCT03360149	ClinicalTrials.gov, University Hospital, Brest. Health Practice of Hemophilia Patient Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children: NCT03360149, ECHANGE. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03360149 .	A1 - Patientenpopulation
482	NCT03361137	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137 .	A1 - Patientenpopulation
483	NCT03363321	ClinicalTrials.gov, Pfizer. PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia: NCT03363321, B7841003 2017-001255-31. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03363321 .	A2 - Intervention
484	NCT03364998	ClinicalTrials.gov, Bayer. BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product: NCT03364998, 19096 2017-003201-18. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03364998 .	A2 - Intervention
485	NCT03369444	ClinicalTrials.gov, University College, London. A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT): NCT03369444, UCL/15/0552. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03369444 .	A1 - Patientenpopulation
486	NCT03370172	ClinicalTrials.gov, Baxalta now part of Shire Baxalta Innovations GmbH, now part of Shire Shire. Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects: NCT03370172, 201501 2015-005576-22. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370172 .	A2 - Intervention
487	NCT03370913	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients: NCT03370913, BMN 270-301 2017-003215-19. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03370913 .	A2 - Intervention
488	NCT03372993	ClinicalTrials.gov, AryoGen Pharmed Co. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate Immunogenicity of AryoSeven: NCT03372993, ARY2016-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03372993 .	A1 - Patientenpopulation
489	NCT03376516	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT03376516, WIL-30. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03376516 .	A2 - Intervention
490	NCT03379974	ClinicalTrials.gov, Nationwide Children's Hospital The Hospital for Sick Children. Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03379974, IRB17-00290. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03379974 .	A2 - Intervention
491	NCT03380780	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
492	NCT03384277	ClinicalTrials.gov, Zhang Lei Qilu Hospital of Shandong University Tianjin First Central Hospital The Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University Henan Cancer Hospital Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital. Trial of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab: NCT03384277, IHBDH-IIT2017006. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03384277 .	A1 - Patientenpopulation
493	NCT03392974	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg: NCT03392974, BMN 270-302 2017-003573-34. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03392974 .	A2 - Intervention
494	NCT03405337	ClinicalTrials.gov, Bayer. Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies: NCT03405337, 19529. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03405337 .	A2 - Intervention
495	NCT03407651	ClinicalTrials.gov, Catalyst Biosciences. Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B: NCT03407651, MAA-201. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03407651 .	A1 - Patientenpopulation
496	NCT03417102	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients With Inhibitors: NCT03417102, EFC14768 2016-001463-36 ALN-AT3SC-003. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417102 .	A1 - Patientenpopulation
497	NCT03417245	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors: NCT03417245, EFC14769 ALN-AT3SC-004 2016-001464-11. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03417245 .	A2 - Intervention
498	NCT03430154	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Awareness, Care, and Treatment In Obesity Management of Patients With Hemophilia (ACTION) to Inform Hemophilia Obesity Patient Empowerment (HOPE): NCT03430154, HAEM-4414 U1111-1199-8271. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03430154 .	A2 - Intervention
499	NCT03432520	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics. Long-Term Safety and Efficacy of SPK-8011 in Males With Hemophilia A: NCT03432520, SPK-8011-LTFU. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03432520 .	A2 - Intervention
500	NCT03449342	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Research Study to Look at Side Effects During Regular Injection With Factor VIII Medicine Named Turoctocog Alfa for a 8 Weeks Period: NCT03449342, NN7008-4304 2017-002281-46 U1111-1179-5950. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03449342 .	A2 - Intervention
501	NCT03481946	ClinicalTrials.gov, Bayer. A Study to Assess Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Administration of BAY1093884 in Patients With	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Severe Hemophilia: NCT03481946, 19592. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03481946 .	
502	NCT03485170	ClinicalTrials.gov, Tri-Service General Hospital. PET Imaging of Hemophilic Arthropathy: NCT03485170, 2-106-05-028. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03485170 .	A2 - Intervention
503	NCT03489291	ClinicalTrials.gov, uniQure biopharma B.V. Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua: NCT03489291, CT-AMT-061-01. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03489291 .	A1 - Patientenpopulation
504	NCT03507582	ClinicalTrials.gov, Nationwide Children's Hospital. Virtual Reality for Hemophilia: NCT03507582, IRB16-00403. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03507582 .	A2 - Intervention
505	NCT03520712	ClinicalTrials.gov, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients With Antibodies Against AAV5: NCT03520712, BMN 270-203 2017-000662-29. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03520712 .	A2 - Intervention
506	NCT03528551	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Research Study Looking at How a Factor VIII Medicine Called Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) Works in People With Haemophilia A: NCT03528551, NN7088-4410 U1111-1202-2780 2017-003788-36 JapicCTI-183952. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03528551 .	A2 - Intervention
507	NCT03529474	ClinicalTrials.gov, Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe Pfizer. Psychology and Physiotherapy Approach of Chronic Pain in Patients With Hemophilia: NCT03529474, 2017/0320. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03529474 .	A2 - Intervention
508	NCT03533504	ClinicalTrials.gov, McMaster University. Web Accessible Population Pharmacokinetics Service - Hemophilia: Sources of Variability: NCT03533504, 14-601-D. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03533504 .	A2 - Intervention
509	NCT03535090	ClinicalTrials.gov, Piotr Miskiewicz Medical University of Warsaw. Coagulation After Intravenous Methylprednisolone Administration: NCT03535090, IVMPCoagulation. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03535090 .	A1 - Patientenpopulation
510	NCT03541811	ClinicalTrials.gov, FH Campus Wien, University of Applied Sciences Medical University of Vienna Shire. Gait Examination in Patients With Hemophilia in Austria: NCT03541811, JOSEPHA Phase 1. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03541811 .	A2 - Intervention
511	NCT03549871	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. A Study of Fitusiran in Severe Hemophilia A and B Patients Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis: NCT03549871, EFC15110 2016-004087-19 ALN-AT3SC-009 U1111-1217-3270. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03549871 .	A1 - Patientenpopulation
512	NCT03569891	ClinicalTrials.gov, uniQure biopharma B.V. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients: NCT03569891, CT-AMT-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		061-02. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03569891 .	
513	NCT03574922	ClinicalTrials.gov, Hacettepe University. The Effects of Core Stabilization Exercises in Addition to Balance Exercises in Adult Hemophilia Patients on Balance, Quality of Life, Lower Limb Muscle Strength and Functional Level: NCT03574922, KA-17161. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03574922 .	A2 - Intervention
514	NCT03587116	ClinicalTrials.gov, Pfizer. Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:C≤2%): NCT03587116, C0371004 2017-001271-23 NAB PROTOCOL. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03587116 .	A1 - Patientenpopulation
515	NCT03588299	ClinicalTrials.gov, Bayer Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Factor VIII Gene Therapy Study in Patients With Hemophilia A: NCT03588299, 19429 2017-000806-39. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588299 .	A2 - Intervention
516	NCT03588741	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. Evaluation of Safety Following Immune Tolerance Induction Treatment With Turoctocog Alfa in Patients With Haemophilia A Following Inhibitor Development in NN7170-4213 Trial: NCT03588741, NN7170-4345 U1111-1187-7323 2016-003821-40. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03588741 .	A1 - Patientenpopulation
517	NCT03596814	ClinicalTrials.gov, Nantes University Hospital. MOTHIF II : THERAPEUTIC MANAGEMENT AND USE OF CLOTTING FACTORS IN HEMOPHILIA A & B IN FRANCE II: NCT03596814, RC17_0288. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03596814 .	A2 - Intervention
518	NCT03597022	ClinicalTrials.gov, Bayer. Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors: NCT03597022, 19580 2017-003324-67. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03597022 .	A2 - Intervention
519	NCT03598725	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. Low-dose ITI Strategy for Children in Hemophilia A With High-titer Inhibitor and Poor ITI Risk in China: NCT03598725, BCH-ITI-20180123. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03598725 .	A1 - Patientenpopulation
520	NCT03603275	ClinicalTrials.gov, Bayer American Thrombosis and Hemostasis Network. Assessing Physician and Hemophilia A Patient Reasons and Expectations for Switching Treatment to Kovaltry: A Nested Study Within an Existing Registry: NCT03603275, 19866. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03603275 .	A2 - Intervention
521	NCT03615053	ClinicalTrials.gov, McMaster University. Personalized Medicine for Canadians With Hemophilia: NCT03615053, PMCH Study. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03615053 .	A2 - Intervention
522	NCT03619863	ClinicalTrials.gov, American Thrombosis and Hemostasis Network Genentech, Inc. ATHN 7: Hemophilia Natural History Study: NCT03619863,	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ATHN 7. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03619863 .	
523	NCT03622476	ClinicalTrials.gov, Beijing Children's Hospital. Pharmacokinetic (PK) Research on Chinese Children of Hemophilia: NCT03622476, BCH-PK-20180630. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03622476 .	A2 - Intervention
524	NCT03623295	ClinicalTrials.gov, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam. The Dynamic Interplay Between Bleeding Phenotype and Baseline Factor Level in Moderate and Mild Hemophilia A and B: NCT03623295, NL61564.018.17. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03623295 .	A2 - Intervention
525	NCT03641703	ClinicalTrials.gov, Freeline Therapeutics. A Study of Haemophilia B Patients Who Have Undergone Gene Therapy: NCT03641703, FLT180a-04. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03641703 .	A1 - Patientenpopulation
526	NCT03655340	ClinicalTrials.gov, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France: NCT03655340, Sobi.Alprolix-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03655340 .	A1 - Patientenpopulation
527	NCT03660774	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Study of the Impact of Hemophilia and Its Treatment on Brain Development, Thinking and Behaviour in Children With Hemophilia: NCT03660774, HAEM-4436 U1111-1202-3415. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03660774 .	A2 - Intervention
528	NCT03695978	ClinicalTrials.gov, Octapharma. Efficacy, Safety & Utilisation of Nuwiq, Octanate and Wilate in Previously Untreated & Minimally Treated Haemophilia A Patients: NCT03695978, GENA-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03695978 .	A1 - Patientenpopulation
529	NCT03700229	ClinicalTrials.gov, Peking Union Medical College Hospital. Study to Evaluate Rituximab and Bortezomib in Patients With Newly Diagnosed Acquired Hemophilia A: NCT03700229, PUMCH-AHA-001. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03700229 .	A1 - Patientenpopulation
530	NCT03734588	ClinicalTrials.gov, Spark Therapeutics. Dose-finding Study of SPK-8016 Gene Therapy in Patients With Hemophilia A to Support Evaluation in Individuals With FVIII Inhibitors: NCT03734588, SPK-8016-101. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03734588 .	A2 - Intervention
531	NCT03741881	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer™6): NCT03741881, NN7415-4322 U1111-1182-3359. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03741881 .	A2 - Intervention
532	NCT03745924	ClinicalTrials.gov, Novo Nordisk A/S. A Study Following Males With Haemophilia B on Prophylaxis With Refixia/REBINYN: NCT03745924, NN7999-4031 U1111-1165-8657 EUPAS26592. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03745924 .	A1 - Patientenpopulation
533	NCT03747653	ClinicalTrials.gov, Kaifeng Pharmaceutical Co.,	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Ltd. Beijing Furen Biomedical Research Institute Co., Ltd. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Recombinant Human Coagulation Factor VIII-Fc Fusion Protein for Injection: NCT03747653, CTR20182090. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03747653 .	
534	NCT03754790	ClinicalTrials.gov, Genzyme, a Sanofi Company Sanofi. Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: NCT03754790, LTE15174 2018-002880-25 U1111-1210-0018. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03754790 .	A2 - Intervention
535	NCT03815318	ClinicalTrials.gov, Sinocelltech Ltd. Chinese Academy of Medical Sciences Parexel Q2 Solutions. Evaluation of SCT800 in Prophylaxis Therapy on Previous Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT03815318, SCT800-A 302. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03815318 .	A2 - Intervention
536	NCT03818529	ClinicalTrials.gov, American Thrombosis and Hemostasis Network CSL Behring Octapharma Takeda. ATHN 8: PUPs Matter Study: NCT03818529, ATHN 8. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818529 .	A1 - Patientenpopulation
537	NCT03818763	ClinicalTrials.gov, Parameswaran Hari Medical College of Wisconsin. Gene Therapy Trial for Platelet Derived Factor VIII Production in Hemophilia A: NCT03818763, PRO00033763. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03818763 .	A2 - Intervention
538	NCT03824522	ClinicalTrials.gov, Shire. A Post Marketing Surveillance Study for ADYNOVATE in South Korea: NCT03824522, 261603. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03824522 .	A2 - Intervention
539	NCT03834727	ClinicalTrials.gov, Oregon Health and Science University American Thrombosis and Hemostasis Network. Characterizing the Impact and Treatment of Reproductive Tract Bleeding on Women and Post-menarchal Girls With Bleeding Disorders: NCT03834727, 00018857. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03834727	A1 - Patientenpopulation
WHO ICTRP			
540	ACTRN126050002 24628	WHO ICTRP, University of Sydney. Aerobic Fitness, Strength and Quality of Life in Children with Haemophilia: ACTRN12605000224628. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000224628.aspx .	A2 - Intervention
541	ACTRN126050007 64639	WHO ICTRP, Hospital Department of Clinical Haematology, Royal Children's Hospital, Parkville, Victoria. The pharmacokinetics of plasma-derived Factor XIII in children: ACTRN12605000764639. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12605000764639.aspx .	A2 - Intervention
542	ACTRN126060001	WHO ICTRP, Charities/Societies/Foundations	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	72505	Haemophilia Foundation of Australia. Balance, strength and related falls risk factors in people with haemophilia and other bleeding disorders (PWH), and feasibility of a targeted home exercise program to improve balance: ACTRN12606000172505. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12606000172505.aspx .	
543	ACTRN12614000662662	WHO ICTRP, Individual Dr Anne Powell. Comparison of Contrast Enhanced UltraSound to Magnetic Resonance Imaging for the detection of synovitis in patients with haemophilic arthropathy. A pilot study: ACTRN12614000662662, Nil. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12614000662662.aspx .	A2 - Intervention
544	ACTRN12615000311550	WHO ICTRP, Hospital Alfred Hospital. Examining the effect of Tranexamic Acid (TXA) on the functional fibrinolysis assay in patients with hereditary bleeding disorder (HBD) compared with healthy controls: ACTRN12615000311550, Nil. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12615000311550.aspx .	A2 - Intervention
545	ACTRN12617000819325	WHO ICTRP, Brien Holden Vision Institute. An evaluation of a new contact lens design against two prototype designs and a commercially-available single vision design: ACTRN12617000819325, None. URL: https://anzctr.org.au/ACTRN12617000819325.aspx .	A1 - Patientenpopulation
546	ACTRN12617001099314	WHO ICTRP, Department of Cell & Molecular Therapies, Royal Prince Alfred Hospital. Genotype and Adeno-Associated Virus (AAV) Immune Status of Patients with Inherited Blood Diseases (Haemophilia A and B): ACTRN12617001099314, None. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12617001099314.aspx .	A2 - Intervention
547	ACTRN12618000717257	WHO ICTRP, Brien Holden Vision Institute. An evaluation of contact lens designs incorporating a novel surface shape to allow clear distance and near vision: ACTRN12618000717257, none. URL: http://www.anzctr.org.au/ACTRN12618000717257.aspx .	A1 - Patientenpopulation
548	ChiCTR1800017850	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Study for specific innovative diagnosis and treatment techniques for bone pseudotumor in HIV-positive hemophilia A patients: ChiCTR1800017850. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30168 .	A1 - Patientenpopulation
549	ChiCTR1800017872	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Diagnostic and therapeutic features of knee synovitis of HIV positive hemophilia: ChiCTR1800017872. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30179 .	A2 - Intervention
550	ChiCTR1800017899	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Study for specificity diagnosis and treatment of HIV positive hemophilia A patients with	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		gonarthromeningitis: ChiCTR1800017899. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=30254 .	
551	ChiCTR1800019483	WHO ICTRP, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College. A Study for Evaluation of the Pharmacokinetics of Recombinant Human Coagulation Factor VIII-Fc Fusion Protein for Injection in Adolescent and Adult Patients With Hemophilia A: ChiCTR1800019483. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=32479 .	A2 - Intervention
552	ChiCTR-DDC-16008749	WHO ICTRP, Shenzhen Children's Hospital ultrasound department Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences ultrasound department. Children with hemophilia arthropathy ultrasound quantitative score of a prospective, multi-center collaborative research: ChiCTR-DDC-16008749. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14765 .	A2 - Intervention
553	ChiCTR-ONC-17011186	WHO ICTRP, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou, China. The observation of joint function change rule on children with severe hemophilia A in different treatment conditions: ChiCTR-ONC-17011186. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=19018 .	A2 - Intervention
554	ChiCTR-OPC-16008561	WHO ICTRP, Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital. Etiological classification of hemophilia and study on the efficacy and safety of non-blood product medicine in treating hemophilia treatment: ChiCTR-OPC-16008561. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14440 .	A2 - Intervention
555	ChiCTR-OPN-16008549	WHO ICTRP, Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital. The principle of hemostasis complementarity and study on the efficacy and safety of non-blood product medicine-xueyou mixture in treating hemophilia: ChiCTR-OPN-16008549. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14350 .	A2 - Intervention
556	ChiCTR-OPN-16008563	WHO ICTRP, Shaanxi Yida Hemophilia Institute affiliated Xi'an Xincheng Yida Hospital. Study on the efficacy and safety of five in one therapy for graded treatment of haemophilic arthritis and characters of hemophilia arthropathy: ChiCTR-OPN-16008563. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=14328 .	A1 - Patientenpopulation
557	ChiCTR-ORC-17010856	WHO ICTRP, Guangzhou Women and Children's Medical Center. Evaluation of joint health status in children hemophilia: ChiCTR-ORC-17010856. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=18478 .	A2 - Intervention
558	ChiCTR-RRC-17013381	WHO ICTRP, Institute of Hematology and Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College. China Acquired Hemophilia Registry: ChiCTR-RRC-17013381. URL: http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=22890 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
559	CTRI/2009/091/000027	WHO ICTRP, Celestial Biologics Limited. A post marketing study to study the pharmacokinetic parameters of Factor VIII in patients with Haemophilia A: CTRI/2009/091/000027, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=307 .	A2 - Intervention
560	CTRI/2009/091/001059	WHO ICTRP, Sintesi Research. Research Trial to Study inhibitor development in previously untreated or minimally exposed Children to two different commercially available types of Factor VIII. This is Phase IV open label randomized, Study comparing Plasma derived Factor VIII with Recombinant Factor VIII: CTRI/2009/091/001059, ABB-09-001. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1189 .	A1 - Patientenpopulation
561	CTRI/2010/091/002949	WHO ICTRP, Biogen Idec ltd Innovation House Norden Road Maidenhead Berkshire SL AY United Kingdom. The study is to investigate the safety, pharmacokinetics (the determination of the concentration of the administered drug in blood over time), and efficacy (length of effect and duration of circulating) of recombinant Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in previously-treated subjects with hemophilia B: CTRI/2010/091/002949, 998HB102; NCT01027364. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2351 .	A1 - Patientenpopulation
562	CTRI/2011/04/001676	WHO ICTRP, Aptevo Bio Therapeutics LLC. A clinical trial to study the effects of Recombinant Factor IX product IB-1001 in patients with Hemophilia-B: CTRI/2011/04/001676, 2007-005100-41; IB1001-01, Amendment 12.2 dated 20 April 2016; NCT00768287. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2877 .	A1 - Patientenpopulation
563	CTRI/2011/06/001798	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. A clinical trial for dose finding of a new drug, to determine the tolerability and distribution through the patient's body in patients with hemophilia A or B and inhibitors: CTRI/2011/06/001798, 020801; 2009-012589-29; U1111-1119-9530. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2880 .	A1 - Patientenpopulation
564	CTRI/2011/06/001832	WHO ICTRP, Aptevo Bio Therapeutics LLC. A clinical trial to study the effects of IB1001, in previously treated patients children with Hemophilia B: CTRI/2011/06/001832, IB1001-02, Amendment 6.1 dated 20 April 2016; NCT01271868; TBD. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=2943 .	A1 - Patientenpopulation
565	CTRI/2011/11/002103	WHO ICTRP, Biogen Idec Ltd Innovation House Norden Road Maidenhead Berkshire United Kingdom SL AY. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A: CTRI/2011/11/002103,	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		997HA301, Ver2, Dated 13 Dec 2010;EUDRA CT No: 2010-020558-33. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3197 .	
566	CTRI/2011/12/002283	WHO ICTRP, Novo Nordisk India Private Ltd. Efficacy and safety of NNC 0078-0000-0007 in patients with congenital haemophilia and inhibitors: CTRI/2011/12/002283, 2010-023803-92;JapicCTI-111595;NCT01392547;NN1731-3562;U1111-1118-2228. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=3224 .	A1 - Patientenpopulation
567	CTRI/2012/03/002487	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A: CTRI/2012/03/002487, NCT01178294;OBI-1-301-Amendment 4.0 dated 17 April 2013. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4307 .	A1 - Patientenpopulation
568	CTRI/2012/04/002596	WHO ICTRP, Sintesi Research Srl. A Clinical trial to see the effect of EMOCLOT drug (Kedrion factor VIII concentrate) in 50 previously treated Hemophilia A Children: CTRI/2012/04/002596, KB053 Version 01 dated 19 September 2011. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4435 .	A2 - Intervention
569	CTRI/2012/05/002708	WHO ICTRP, Biogen Idec United Kingdom. To study the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor IX Fusion Protein (rFIXFc)in Haemophilia B patients: CTRI/2012/05/002708, NCT01425723. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4480 .	A1 - Patientenpopulation
570	CTRI/2012/07/002772	WHO ICTRP, Biogen Idec Ltd. Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIIIc): CTRI/2012/07/002772, 8HA01EXT. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4479 .	A2 - Intervention
571	CTRI/2012/08/002877	WHO ICTRP, Baxter Innovation GmbH. A clinical trial to study the effects of an unregistered drug in patients younger than 12 years of age with hemophilia B: CTRI/2012/08/002877, NCT01488994;Protocol 251101 dated 23 August 2011. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4935 .	A1 - Patientenpopulation
572	CTRI/2013/07/003796	WHO ICTRP, Pharmasintez JSC Russia. A clinical trial to study the effects of two drugs, HemoRel [®] -A Lyophilized for Intravenous Solution and Immunate [®] Lyophilized for Intravenous Solution in patients with Hemophilia A (Congenital Clotting Factor VIII Deficiency) or Acquired Coagulation Factor VIII Deficiency: CTRI/2013/07/003796, FS-GRA01 (Version No.: 3.0, Dated: 01/04/2013). URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6658 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
573	CTRI/2013/07/003823	WHO ICTRP, Baxter Innovation GmbH. A clinical trial to study the effect of an unregistered drug in Hemophilia B patients: CTRI/2013/07/003823, 2010-022726-33;251001 version2 dated 7 dec 2011. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=6606 .	A1 - Patientenpopulation
574	CTRI/2013/09/003958	WHO ICTRP, Octapharma AG. A clinical trial to study Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: CTRI/2013/09/003958, 2012-002554-23;BB-IND 13722;GENA-05, Protocol Version 5.0 dated 01 February 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=5646 .	A1 - Patientenpopulation
575	CTRI/2014/03/004494	WHO ICTRP, BAYER AWARD. Low dose Prophylaxis study in children with haemophilia A: CTRI/2014/03/004494, Protocol version 01 dated 01Mar2012. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=4985 .	A2 - Intervention
576	CTRI/2014/07/004749	WHO ICTRP, Sintesi Research. This clinical trial is to study Immune Tolerance Induction, by Factor VIII concentrate containing von Willebrand factor, in severe or moderate haemophilia A patients with inhibitors: CTRI/2014/07/004749, FCG-CNS- 001 (Version 2.0 dated 03-July-2013). URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7949 .	A1 - Patientenpopulation
577	CTRI/2014/12/005277	WHO ICTRP, Jawaharlal Institute of Post Graduate Medical Education and Research. A study to assess whether factor VIII given once a week will prevent major bleeds in severe hemophilia A: CTRI/2014/12/005277, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=8789 .	A2 - Intervention
578	CTRI/2014/12/005330	WHO ICTRP, Hemophilia Federation of India. A clinical investigation of the efficacy of splinting by a trained family member as compared to standard treatment on maintaining knee movement following knee bleeds in patients with hemophilia: CTRI/2014/12/005330, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=10290 .	A2 - Intervention
579	CTRI/2015/11/006373	WHO ICTRP, Octapharma Pharmazeutika ProduktionsgesmbH. To study the long term effect of Human-cl rhFVIII (a highly purified blood clotting Factor VIII) in subjects who completed previous study Gena-05 (a study evaluating the effect of Human-cl rhFVIII in Patients with Severe Haemophilia A i.e. a rare bleeding disorder): CTRI/2015/11/006373, Gena-15, Version 02 dated 23 April 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=12386 .	A2 - Intervention
580	CTRI/2017/04/0083	WHO ICTRP, Spectrum Clinical Research Pvt Ltd.	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	36	Clinical Study of Plasma-Derived Factor VIII/VWF in Subjects with Congenital Hemophilia A and Inhibitors: CTRI/2017/04/008336, 2015-005524-26;GBI1406 Amendment 2, Version 3.0-IND-1 dated 20 Dec 2016. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=16166 .	Patientenpopulation
581	CTRI/2017/10/009966	WHO ICTRP, Dr Anupam Dutta. To observe Haemophilia patients for control of external bleeding by using VELSEAL-T: CTRI/2017/10/009966, AMC/P01-2017/CT/VT V1.0, Date-04/04/2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20483 .	A2 - Intervention
582	CTRI/2017/11/010392	WHO ICTRP, Hema chandran R. Chandrans medicine for dengue fever: CTRI/2017/11/010392, IYTF/2017/10/006. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20729 .	A1 - Patientenpopulation
583	CTRI/2018/02/011719	WHO ICTRP, Novo Nordisk India Private Ltd. Safety of turoctocog alfa in previously treated Indian patients for treatment of moderate or severe bleeding episodes in Haemophilia A: CTRI/2018/02/011719, NN7008-4304, ver 2.0 dated 13 Jun 2017;U1111-1179-5950. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=20449 .	A2 - Intervention
584	CTRI/2018/02/011729	WHO ICTRP, Manipal hemophilia society. Effectiveness of Hemophilia Education Program) on quality of life and clinical outcomes of children and young people with hemophilia: CTRI/2018/02/011729, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=22568 .	A2 - Intervention
585	CTRI/2018/03/012421	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to study the safety and tolerability of prophylactic Emicizumab in Hemophilia A patients: CTRI/2018/03/012421, MO39129_Protocol Version 2.0 dated 02 Jun 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751 .	A1 - Patientenpopulation
586	CTRI/2018/05/013732	WHO ICTRP, Dr Swati G Naidu. Efficacy of two professionally applied desensitizing agent: CTRI/2018/05/013732, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=24645 .	A1 - Patientenpopulation
587	CTRI/2018/05/013790	WHO ICTRP, Dr Savita Rangarajan. Clinical study for HemoRel-AA® in Hemophilia A patients: CTRI/2018/05/013790, RLS/PMS/2017/02; Version 1.0, Dated: 24 Nov 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21979 .	A2 - Intervention
588	CTRI/2018/05/013903	WHO ICTRP, Samuel Raj. A clinical trial to study the effects of three desensitizing agents in relieving dentine hypersensitivity: CTRI/2018/05/013903, NIL. URL:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=7001 .	
589	CTRI/2018/06/014682	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals Inc. A Phase 3 study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, with Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: CTRI/2018/06/014682, ALN-AT3SC-003, Amendment 1 dated 09 November 2017; NCT03417102. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25661 .	A1 - Patientenpopulation
590	CTRI/2018/07/014698	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals Inc. A Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fitusiran in Patients with Hemophilia A or B, without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: CTRI/2018/07/014698, ALN-AT3SC-004 Amendment 1 dated 16 November 2017; NCT03417245. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=25662 .	A2 - Intervention
591	CTRI/2018/07/014754	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A Post-marketing study receiving RIXUBIS as on-demand or Prophylaxis under standard clinical practice in patients with Hemophilia B: CTRI/2018/07/014754, 251602 Version 2.0 dated 27 Sep 2017. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26643 .	A1 - Patientenpopulation
592	CTRI/2018/08/015235	WHO ICTRP, Intramural research grant from UCMS. Prophylactic Therapy in Hemophilia: CTRI/2018/08/015235, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=26680 .	A2 - Intervention
593	CTRI/2018/08/015268	WHO ICTRP, Bayer Consumer Care AG. Assessment of self reported physical symptoms, stress and anxiety social support, coping strategies among women carrier for hemophilia: CTRI/2018/08/015268, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=27676 .	A1 - Patientenpopulation
594	CTRI/2018/12/016567	WHO ICTRP, HEMA SHANKAR. Awareness and attitude regarding sperm and ovum donation among married individuals: CTRI/2018/12/016567, NIL. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=29631 .	A1 - Patientenpopulation
595	DRKS00000556	WHO ICTRP, Shire Deutschland GmbH. ADVATE / ADYNOVI Hemophilia A Outcome Database: DRKS00000556, 260/09. URL: http://www.drks.de/DRKS00000556 .	A2 - Intervention
596	DRKS00010176	WHO ICTRP, Goethe Universitätsklinikum. Evaluation of clinical and functional parameters in patients with Hemophilia aged above 60 years: DRKS00010176, 56/16. URL: http://www.drks.de/DRKS00010176 .	A2 - Intervention
597	DRKS00012529	WHO ICTRP, Universitätsklinikum Bonn Klinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie.	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Preoperative risk factors in joint replacement surgery - A prospective risk calculating model to estimate postoperative medical complications and IMC/ICU transmission: DRKS00012529. URL: http://www.drks.de/DRKS00012529 .	
598	DRKS00012899	WHO ICTRP, Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebocontrolled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betaine: DRKS00012899, 2012-001039-30;393/12. URL: http://www.drks.de/DRKS00012899 .	A2 - Intervention
599	DRKS00014357	WHO ICTRP, Diagnostica STAGO SAS. In vitro determination of optimal dose of factor substitution treatment in haemophilia patients using thrombin generation on ST Genesia: DRKS00014357, 47/18. URL: http://www.drks.de/DRKS00014357 .	A2 - Intervention
600	DRKS00015072	WHO ICTRP, Kinderintensivstation, Abt. Päd. Hämostaseologie/Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital. Prevalenz of Factor XIII deficiency in burn injuries: DRKS00015072, 17-498. URL: http://www.drks.de/DRKS00015072 .	A1 - Patientenpopulation
601	DRKS00015079	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A prospective, non-interventional study to investigate the effectiveness of a recombinant fusion protein linking coagulation Factor IX with recombinant albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B: DRKS00015079, 394/16. URL: http://www.drks.de/DRKS00015079 .	A1 - Patientenpopulation
602	EUCTR2004-000219-24-GB	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals. A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy - N/A: ECTR2004-000219-24-GB, 3082A-101342;N/A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000219-24 .	A1 - Patientenpopulation
603	EUCTR2004-001623-38-AT	WHO ICTRP, Baxter AG. Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated Patients with Hemophilia A - PUP Study: ECTR2004-001623-38-AT, 060103. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001623-38 .	A1 - Patientenpopulation
604	EUCTR2004-002648-88-GB	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals. In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX) - Basophil Clinical Study:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		EUCTR2004-002648-88-GB, 3090A-101795;N/A. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002648-88 .	
605	EUCTR2004-003727-12-DE	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs. A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII) - Refacto/Advate PK switch: EUCR2004-003727-12-DE, 3082A-101711. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003727-12 .	A2 - Intervention
606	EUCTR2005-000347-29-GB	WHO ICTRP, Baxter AG. ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A - Advate Prophylaxis Phase IV: EUCR2005-000347-29-GB, 060201;not available. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000347-29 .	A2 - Intervention
607	EUCTR2005-000720-16-HU	WHO ICTRP, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients with Hemophilia A: EUCR2005-000720-16-HU, 3082B2-310-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000720-16 .	A2 - Intervention
608	EUCTR2005-000891-42-DK	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated recombinant factor VII (rFVIIa/NovoSeven®) in haemophilia patients in a non-bleeding state: EUCR2005-000891-42-DK, NN1731-1668. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000891-42 .	A2 - Intervention
609	EUCTR2005-001579-37-SE	WHO ICTRP, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development. An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF)	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery - Study 311: EUCTR2005-001579-37-SE, 3082B2-311-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001579-37 .	
610	EUCTR2005-002757-45-GB	WHO ICTRP, Bayer HealthCare LLC/Biological Products. A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment: EUCTR2005-002757-45-GB, 11859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002757-45 .	A2 - Intervention
611	EUCTR2005-004435-22-CZ	WHO ICTRP, Octapharma AG. INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEAMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE - AVI-40-3: EUCTR2005-004435-22-CZ, AVI-40-3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004435-22 .	A1 - Patientenpopulation
612	EUCTR2005-005103-41-DK	WHO ICTRP, Anne Mette Hvas. Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid: EUCTR2005-005103-41-DK, 8200. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005103-41 .	A2 - Intervention
613	EUCTR2005-005246-40-HU	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs. A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe Hemophilia B: EUCTR2005-005246-40-HU, 3090A1-400-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005246-40 .	A1 - Patientenpopulation
614	EUCTR2005-005697-71-AT	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. The main goal of the study is to compare the safety and effectiveness of administering ADVATE using either continuous infusion or single, large dose infusions during and post surgery for patients requiring major orthopedic surgery: EUCTR2005-005697-71-AT, 060402;NCT00357656. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005697-71 .	A1 - Patientenpopulation
615	EUCTR2005-005711-17-GB	WHO ICTRP, St. Jude Children's Research Hospital. A study to test the safety of giving a normal factor IX gene using an inactivated virus in patients with haemophilia B (a blood clotting disorder): EUCTR2005-005711-17-GB, AGT4HB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2005-005711-17.	
616	EUCTR2005-006186-14-IT	WHO ICTRP, KEDRION. Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previously Treated Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients - FIX PK/PD: EUCR2005-006186-14-IT, KB037. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14 .	A1 - Patientenpopulation
617	EUCTR2006-002635-24-PL	WHO ICTRP, Grifols Biological Inc. A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEN IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A: EUCR2006-002635-24-PL, GBI04-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002635-24 .	A2 - Intervention
618	EUCTR2006-003148-51-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - F13CD-1725: EUCR2006-003148-51-GB, F13CD-1725. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003148-51 .	A2 - Intervention
619	EUCTR2006-004458-26-NL	WHO ICTRP, Bayer Healthcare LLC. Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to once-a-week prophylaxis treatment and to on-demand treatment with rFVIII-FS reconstituted with water for injection in previously treated patients with severe hemophilia A: EUCR2006-004458-26-NL, 12332. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004458-26 .	A2 - Intervention
620	EUCTR2006-004879-35-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital haemophilia patients with inhibitors. Trial phase: 2: EUCR2006-004879-35-GB, NN1731-1804. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004879-35 .	A1 - Patientenpopulation
621	EUCTR2007-003718-32-DE	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		in previously treated patients with severe hemophilia A: EUCTR2007-003718-32-DE, BAY79-4980/12781. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003718-32 .	
622	EUCTR2007-003718-32-FR	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A: EUCTR2007-003718-32-FR, BAY 79-4980 / 12781;2007-003718-32-DE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003718-32 .	A2 - Intervention
623	EUCTR2007-004017-33-FR	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals France. Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX: EUCTR2007-004017-33-FR, 3090X1-4405. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004017-33 .	A1 - Patientenpopulation
624	EUCTR2007-004834-18-DE	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY - Advate rAHF-PFM versus Recombinate rAHF: EUCTR2007-004834-18-DE, 060601. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004834-18 .	A2 - Intervention
625	EUCTR2008-001104-23-BG	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A: EUCTR2008-001104-23-BG, CSLCT-BIO-07-47. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001104-23 .	A2 - Intervention
626	EUCTR2008-001563-11-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: EUCTR2008-001563-11-DE, GENA-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001563-11 .	A1 - Patientenpopulation
627	EUCTR2008-	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. EFFICACY	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	002037-67-BG	AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B): EUCTR2008-002037-67-BG, IG404/1. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002037-67 .	Patientenpopulation
628	EUCTR2008-003855-65-FR	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A or B and a high titer inhibitor - FEIBA NF Prophylaxis Study: EUCTR2008-003855-65-FR, 090701. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65 .	A1 - Patientenpopulation
629	EUCTR2008-006424-54-SE	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa (LA-rFVIIa) in Haemophilia A or B Patients with Inhibitors: EUCTR2008-006424-54-SE, NN7128-1907. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006424-54 .	A1 - Patientenpopulation
630	EUCTR2008-006465-85-IT	WHO ICTRP, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI. Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated. - ND: EUCTR2008-006465-85-IT, BENEFIX. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006465-85 .	A1 - Patientenpopulation
631	EUCTR2008-007016-15-IT	WHO ICTRP, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITH OR WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.NAÏVE: EUCTR2008-007016-15-IT, RES.I.ST. NAÏVE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007016-15 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
632	EUCTR2008-007019-33-IT	WHO ICTRP, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND FACTOR - RES.I.ST.EXPERIENCED: EUCTR2008-007019-33-IT, RES.I.ST. EXPERIENCED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007019-33 .	A1 - Patientenpopulation
633	EUCTR2008-007347-13-BG	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated patients with severe hemophilia A: a Phase IV, open-label, prospective, randomized, controlled, crossover, multiple center study - Advate 3000: EUCTR2008-007347-13-BG, 060801. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007347-13 .	A2 - Intervention
634	EUCTR2008-007883-41-FI	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency - Mentor™2: EUCTR2008-007883-41-FI, F13CD-3720(Mentor™2). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007883-41 .	A2 - Intervention
635	EUCTR2008-007997-39-DE	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. The main purpose of this study is to gather information regarding the safety of ReFacto AF, and how well it works (effectiveness) in male patients with severe Hemophilia A =12 years of age: EUCTR2008-007997-39-DE, B1831004(3082B2-4432-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007997-39 .	A2 - Intervention
636	EUCTR2008-008378-29-FR	WHO ICTRP, CHU de Saint-Etienne. A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction - OBSITI: EUCTR2008-008378-29-FR, 0808128. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008378-29 .	A1 - Patientenpopulation
637	EUCTR2008-	WHO ICTRP, Wyeth Pharmaceutical Inc. acting	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	008436-93-DE	through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. The main purpose of this study is to gather information regarding the safety of ReFacto AF, and how well it works (effectiveness) in very young children with severe Hemophilia A under the age of 6: EUCTR2008-008436-93-DE, B1831006(3082B2-4434-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008436-93 .	
638	EUCTR2009-010147-14-DE	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy - MRI: EUCTR2009-010147-14-DE, Bay 14-2222/12948. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010147-14 .	A2 - Intervention
639	EUCTR2009-010172-21-ES	WHO ICTRP, Elena Santagostino. An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inhibidores - ENJOIH 01: EUCTR2009-010172-21-ES, ENJOIH01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010172-21 .	A1 - Patientenpopulation
640	EUCTR2009-011055-43-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. The main purpose of this study is to investigate the efficacy and safety of human-cl rhFVIII during prophylaxis but also if the patient needs treatment of spontaneous or traumatic bleeding episodes, and prior to and during or after surgery: EUCTR2009-011055-43-DE, GENA-08;NCT01125813. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43 .	A2 - Intervention
641	EUCTR2009-011145-18-GB	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory Ltd. A study for people with severe and moderate coagulation factor X deficiency, to assess the effectiveness and safety of a high purity factor X concentrate, and how it is handled by the body: EUCTR2009-011145-18-GB, TEN01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011145-18 .	A1 - Patientenpopulation
642	EUCTR2009-012150-20-CZ	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma protein-free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973): EUCTR2009-012150-20-CZ, BAY81-8973/14319. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2009-012150-20.	
643	EUCTR2009-013227-28-FR	WHO ICTRP, LFB BIOTECHNOLOGIES. A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (FVIII:C<1%) Haemophilia A: EUCTR2009-013227-28-FR, F8VR-0624. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013227-28 .	A2 - Intervention
644	EUCTR2009-014295-21-SE	WHO ICTRP, Biogen Idec Hemophilia Inc. A clinical study involving people with severe haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIXFc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCTR2009-014295-21-SE, 998HB102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21 .	A1 - Patientenpopulation
645	EUCTR2009-016029-32-IT	WHO ICTRP, STRUTTURA SEMPLICE GESTIONE-ORG.-FUNZ. HUB EMOFILIA. MECHANISM OF ACTION AND EFFICACY OF AN ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN BASED ON MODULATION OF IMMUNE RESPONSES: A NEW CHANCE FOR HAEMOPHILIA PATIENTS WITH REFRACTORY INHIBITORS ? - ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN: EUCTR2009-016029-32-IT, ITI-CE-PR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016029-32 .	A1 - Patientenpopulation
646	EUCTR2009-016719-39-CZ	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. IMMUNINE - A Clinical Study with IMMUNINE (A Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated) in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B Who are Planned to Enter the BAX 326 Study (250901, Investigating a new Factor IX Product): EUCTR2009-016719-39-CZ, 050901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39 .	A1 - Patientenpopulation
647	EUCTR2009-016720-31-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. BAX326 (recombinant factor Nine): A phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe Hemophilia B: EUCTR2009-016720-31-GB, 250901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31 .	A1 - Patientenpopulation
648	EUCTR2010-	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. An Open-label,	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
	018477-38-DE	Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: EUCTR2010-018477-38-DE, CSL654_2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38 .	Patientenpopulation
649	EUCTR2010-018644-14-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII: EUCTR2010-018644-14-DE, GENA-03. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14 .	A2 - Intervention
650	EUCTR2010-020113-85-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. This is a clinical study to investigate how well Biostate works in treatment of male patients below the age of 12 years who have a clotting factor deficiency that is aggravated by the development of antibodies. The antibodies are directed against the clotting factor that is given for replacement therapy and usually make therapy unsuccessful. The treatment used in this study is called immune tolerance therapy: EUCTR2010-020113-85-DE, CSLCT-BIO-I0-67. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020113-85 .	A1 - Patientenpopulation
651	EUCTR2010-020224-22-FR	WHO ICTRP, PTC Therapeutics, Inc. A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B: EUCTR2010-020224-22-FR, PTC124-GD-011-HEM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22 .	A2 - Intervention
652	EUCTR2010-020558-33-GB	WHO ICTRP, Biogen Idec Hemophilia, Inc. A clinical study involving people with severe haemophilia A to look at how safe an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIII-Fc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCTR2010-020558-33-GB, 997HA301;2010-020558-33-SE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020558-33 .	A2 - Intervention
653	EUCTR2010-021781-29-HU	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy - LEOPOLD-KIDS: EUCTR2010-021781-29-HU, BAY81-8973/13400. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021781-	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		29.	
654	EUCTR2010-023069-24-FR	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Haemophilia B - paradigm TM 2: EUCTR2010-023069-24-FR, NN7999-3747. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24 .	A1 - Patientenpopulation
655	EUCTR2010-023070-40-FR	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B - paradigm TM 3: EUCTR2010-023070-40-FR, NN7999-3773. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40 .	A1 - Patientenpopulation
656	EUCTR2010-023072-17-FR	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B - paradigm TM 4: EUCTR2010-023072-17-FR, NN7999-3775. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17 .	A1 - Patientenpopulation
657	EUCTR2010-023242-69-DE	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01: EUCTR2010-023242-69-DE, GENA-11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023242-69 .	A2 - Intervention
658	EUCTR2010-023666-46-PL	WHO ICTRP, LFB BIOTECHNOLOGIES. A STUDY ON FACTOR VIII CONCENTRATE USED BY CONTINUOUS INFUSION IN PATIENTS WITH INHERITED FACTOR VIII DEFICIENCY DURING SURGERY: EUCTR2010-023666-46-PL, F8VR-1006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023666-46 .	A1 - Patientenpopulation
659	EUCTR2010-023803-92-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients born with Haemophilia and having Inhibitors: EUCTR2010-023803-92-GB, NN1731-3562. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92 .	A1 - Patientenpopulation
660	EUCTR2010-023921-39-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A: EUCTR2010-023921-39-GB, NN7008-3893. URL:	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023921-39 .	
661	EUCTR2011-000323-33-DE	WHO ICTRP, Bayer HealthCare AG. A Phase 2/ 3 trial to evaluate the efficacy and safety of BAY86-6150: EUCTR2011-000323-33-DE, BAY86-6150,IMPACT15534. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000323-33 .	A1 - Patientenpopulation
662	EUCTR2011-000410-18-AT	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Clinical study to find out whether regular infusions of ADVATE in the absence of immunological danger signals (eg. tissue damage/viral or bacterial infections) reduces the possibility of inhibitor in PUPs with hemophilia A: EUCTR2011-000410-18-AT, 061002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000410-18 .	A1 - Patientenpopulation
663	EUCTR2011-000413-39-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (recombinant factor Nine): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in Previously Treated Patients with Severe or Moderately Severe level Hemophilia B undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: EUCTR2011-000413-39-GB, 251002;251002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39 .	A1 - Patientenpopulation
664	EUCTR2011-001033-16-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and efficacy of NNC 0155-0000-0004 in prevention and treatment of bleeds in previously untreated children with Haemophilia A: EUCTR2011-001033-16-GB, NN7008-3809. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001033-16 .	A1 - Patientenpopulation
665	EUCTR2011-001142-15-NL	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A: EUCTR2011-001142-15-NL, NN7088-3859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15 .	A2 - Intervention
666	EUCTR2011-001144-30-NL	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A: EUCTR2011-001144-30-NL, NN7088-3860. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30 .	A1 - Patientenpopulation
667	EUCTR2011-001785-17-GB	WHO ICTRP, Octapharma AG. Follow-Up study in Previously Treated Children to investigate a new	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		FVIII concentrate: EUCTR2011-001785-17-GB, GENA-13;UK Amendment 01 dated 19/08/2011. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001785-17 .	
668	EUCTR2011-001899-18-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. Study of a new factor VIII replacement for patients with congenital hemophilia A: EUCTR2011-001899-18-GB, OBI-1-302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001899-18 .	A1 - Patientenpopulation
669	EUCTR2011-002393-23-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A study of the safety and effectiveness of a new treatment from human blood source that replaces the missing clotting factor VIII, including determination of drug level in hemophilia A patients: EUCTR2011-002393-23-DE, CSL627_1001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23 .	A2 - Intervention
670	EUCTR2011-002415-28-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Patients with Hemophilia B: EUCTR2011-002415-28-DE, CSL654_3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002415-28 .	A1 - Patientenpopulation
671	EUCTR2011-002437-19-GB	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (Recombinant factor nine): A clinical study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity in previously treated pediatric patients with severe or moderately severe hemophilia B: EUCTR2011-002437-19-GB, 251101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19 .	A1 - Patientenpopulation
672	EUCTR2011-006032-23-AT	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A safety and Efficacy Study of a recombinant Factor IX in pediatric patients with severe Hemophilia B: EUCTR2011-006032-23-AT, CSL654_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23 .	A1 - Patientenpopulation
673	EUCTR2012-001039-30-DE	WHO ICTRP, Hospital of Goethe-University. Betain and haemophilia A: EUCTR2012-001039-30-DE, BetHäm2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001039-30 .	A1 - Patientenpopulation
674	EUCTR2012-001309-26-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. Study of recombinant factor VIIa fusion protein (rVIIa-FP, CSL689) for on-demand treatment of bleeding episodes in patients with hemophilia A or B with inhibitors: EUCTR2012-001309-26-DE,	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		CSL689_2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001309-26 .	
675	EUCTR2012-001336-65-HU	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. Pharmacokinetic, efficacy, and safety study of recombinant factor VIII single chain (rVIII-SingleChain) in children with severe hemophilia A: EUCTR2012-001336-65-HU, CSL627_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001336-65 .	A2 - Intervention
676	EUCTR2012-001445-40-GB	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. To determine the safety, effectiveness, and effect on the body of GreenGene F in previously treated patients 12 years of age or older who have severe Hemophilia A: EUCTR2012-001445-40-GB, GreenGeneF_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001445-40 .	A2 - Intervention
677	EUCTR2012-001669-34-AT	WHO ICTRP, Med. Univ. Wien, Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie. Genetic Influence on the distribution of Factor VIII in the patient's blood with bleeding disorder: EUCTR2012-001669-34-AT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001669-34 .	A2 - Intervention
678	EUCTR2013-000909-24-NL	WHO ICTRP, Erasmus MC. Study of Pharmacokinetic-guided dosing of clotting factor in Hemophilia: EUCTR2013-000909-24-NL, 201302-OPTICLOT;4121. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24 .	A2 - Intervention
679	EUCTR2013-001359-11-GB	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A study for safety and effectiveness of blood clotting factor VIII (Bax 855) for patients with blood clotting disorder called Hemophilia A, undergoing surgeries: EUCTR2013-001359-11-GB, 261204. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11 .	A2 - Intervention
680	EUCTR2013-001556-35-GB	WHO ICTRP, Octapharma AG. A study of the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A: EUCTR2013-001556-35-GB, GENA-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001556-35 .	A2 - Intervention
681	EUCTR2013-002686-19-IT	WHO ICTRP, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Inhibitor study in patient with hemophilia never treated in the past: EUCTR2013-002686-19-IT, HIPS-2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2013-002686-19.	
682	EUCTR2013-003013-18-GB	WHO ICTRP, Biogen Idec Research Ltd. A clinical study involving people with severe haemophilia A to look at how two different strengths of an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIII-Fc) are processed by the body and how safe it is to take: EUCTR2013-003013-18-GB, 997HA307. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003013-18 .	A2 - Intervention
683	EUCTR2013-003240-23-IE	WHO ICTRP, St. James' Hospital. To compare the effectiveness of standard weight based dosing of Factor VIII prophylaxis against regimens using an individual's own rate of Factor VIII clearance in adult patients with severe Factor VIII deficiency (Haemophilia A): EUCTR2013-003240-23-IE, 967908487. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003240-23 .	A2 - Intervention
684	EUCTR2013-003629-27-IE	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. A clinical study involving previously untreated patients with haemophilia B to look at how safe an experimental replacement factor IX protein (known as rFIX-Fc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCTR2013-003629-27-IE, 998HB303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27 .	A1 - Patientenpopulation
685	EUCTR2013-003742-16-GB	WHO ICTRP, Cangene Europe Limited. Study of a new medicinal product, IB1001, to treat patients with severe hemophilia B: EUCTR2013-003742-16-GB, IB1001-04. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003742-16 .	A1 - Patientenpopulation
686	EUCTR2013-003997-28-GB	WHO ICTRP, Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH. Study to collect data to further monitor whether the treatment triggers an immune reaction (i.e. development of antibodies, so called "inhibitors" directed against factor 8), to further investigate how well Human-cl rhFVIII prevents and stops bleeding episodes, and to monitor if it is safe and well tolerated in the treatment on a long-term basis: EUCTR2013-003997-28-GB, GENA-15. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28 .	A2 - Intervention
687	EUCTR2013-004025-88-DE	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A: EUCTR2013-004025-88-DE, NN7088-3908. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004025-88 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		88.	
688	EUCTR2013-004383-62-GB	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. A Safety and Efficacy study of GreenGene™ F in Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A who have previously completed another study with GreenGene™ F: EUCTR2013-004383-62-GB, GreenGene™F_E_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004383-62 .	A2 - Intervention
689	EUCTR2013-005512-10-GB	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. A clinical study involving previously untreated patients with haemophilia A to look at how safe an experimental replacement factor VIII protein (known as rFVIII Fc) is to take and how well it works to prevent and stop bleeds: EUCTR2013-005512-10-GB, 997HA306. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005512-10 .	A1 - Patientenpopulation
690	EUCTR2013-005579-42-DK	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. A phase I/II trial investigating a gene therapy (AAV-hFIX) for the first time in humans, in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate its safety and identify side effects, and secondly evaluate if it is effective: EUCTR2013-005579-42-DK, CT-AMT-060-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005579-42 .	A1 - Patientenpopulation
691	EUCTR2014-000742-30-LT	WHO ICTRP, Baxter Innovations GmbH. A study of the pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX-855 Administered for Prevention of Bleeding in Previously Treated Pediatric Patients with Severe Hemophilia A (a blood clotting disorder): EUCTR2014-000742-30-LT, 261202;NCT02210091. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30 .	A2 - Intervention
692	EUCTR2014-005435-14-NL	WHO ICTRP, Erasmus University Medical Center. Combination treatment with DDAVP and factor VIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A: EUCTR2014-005435-14-NL, 104616. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005435-14 .	A2 - Intervention
693	EUCTR2014-005477-37-GB	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A study of the Safety and Effectiveness of Pegylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) in Prevention of Bleeding in Patients with Severe Hemophilia A (a blood clotting disorder) using two different dosing schedules to target different levels of BAX855 in the blood: EUCTR2014-005477-37-GB, 261303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		37.	
694	EUCTR2015-001395-21-GB	WHO ICTRP, Genzyme Corporation. An Extension Study in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC: EUCTR2015-001395-21-GB, ALN-AT3SC-002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001395-21 .	A2 - Intervention
695	EUCTR2015-001486-67-BG	WHO ICTRP, Dimension Therapeutics, Inc. An early-phase clinical study of a virus that transfers the gene for human coagulation factor IX in adults with moderate/severe to severe inherited coagulations defects: EUCTR2015-001486-67-BG, 101HEMB01;16543. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001486-67 .	A1 - Patientenpopulation
696	EUCTR2015-002136-40-BG	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A study of safety, effect on the immune system and blood clotting of BAX855 (factor VIII of blood clotting) in pediatric patients who have not received treatment for their severe hemophilia A: EUCTR2015-002136-40-BG, 261203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40 .	A1 - Patientenpopulation
697	EUCTR2015-002866-21-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic EMICIZUMAB versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884;NCT02622321. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 .	A1 - Patientenpopulation
698	EUCTR2015-005327-63-NL	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from two different production processes in patients with severe haemophilia A: EUCTR2015-005327-63-NL, NN7088-4033. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005327-63 .	A2 - Intervention
699	EUCTR2015-005521-39-GB	WHO ICTRP, Baxalta Innovations GmbH. A Study of the Efficacy and Safety of Drug BAX 802 in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VIII Inhibitors Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: EUCTR2015-005521-39-GB, 241502. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39 .	A1 - Patientenpopulation
700	EUCTR2015-005524-26-ES	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. This is a multicenter, multinational, prospective, single-arm, nonrandomized, open-label study of approximately 25	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		male subjects with congenital hemophilia A with FVIII inhibitors who will receive their first (primary) ITI treatment with Alphanate. The study will be conducted at approximately 20 study centers: EUCTR2015-005524-26-ES, GBI1406;016703. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005524-26 .	
701	EUCTR2016-000073-21-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Emicizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors: EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21 .	A1 - Patientenpopulation
702	EUCTR2016-000510-30-SE	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors: EUCTR2016-000510-30-SE, NN7415-4310. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30 .	A1 - Patientenpopulation
703	EUCTR2016-000614-29-SE	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: EUCTR2016-000614-29-SE, NN7415-4255. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29 .	A2 - Intervention
704	EUCTR2016-001094-33-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Hemophilia A: EUCTR2016-001094-33-ES, BO39182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33 .	A3 - Vergleichsarm
705	EUCTR2016-001463-36-BG	WHO ICTRP, Genzyme Corporation. A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors: EUCTR2016-001463-36-BG, EFC14768. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A1 - Patientenpopulation
706	EUCTR2016-001463-36-ES	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors: EUCTR2016-001463-36-ES, ALN-AT3SC-003;2016-001463-36-BG. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
707	EUCTR2016-001463-36-HU	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A Study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients with inhibitors: EUCTR2016-001463-36-HU, ALN-AT3SC-003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A1 - Patientenpopulation
708	EUCTR2016-001464-11-BG	WHO ICTRP, Genzyme Corporation. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients without inhibitors: EUCTR2016-001464-11-BG, EFC14769;2016-001464-11-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
709	EUCTR2016-001464-11-HU	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients without inhibitors: EUCTR2016-001464-11-HU, ALN-AT3SC-004;2016-001464-11-IE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
710	EUCTR2016-001464-11-IE	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients without inhibitors: EUCTR2016-001464-11-IE, ALN-AT3SC-004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
711	EUCTR2016-001875-57-NL	WHO ICTRP, Erasmus University Medical Center Rotterdam. Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions: EUCTR2016-001875-57-NL, 106524. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001875-57 .	A1 - Patientenpopulation
712	EUCTR2016-001885-27-PL	WHO ICTRP, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTIPLE DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: EUCTR2016-001885-27-PL, B7841002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27 .	A2 - Intervention
713	EUCTR2016-002510-50-DE	WHO ICTRP, CSL Behring GmbH. A low-interventional Multicentre Post-Authorisation Safety Study for Voncento/Biostate/Aleviate for Routine Prophylaxis, Treatment of Bleeding Events and/or Surgery in Male Subjects with Haemophilia A: EUCTR2016-002510-50-DE, Biostate_4001;EUPAS19806. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2016-002510-50.	
714	EUCTR2016-003681-34-BG	WHO ICTRP, Octapharma AG. Study to Investigate the product Wilate in Patients with Severe Hemophilia A: EUCTR2016-003681-34-BG, WIL-27;2016-003681-34-HU. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003681-34 .	A2 - Intervention
715	EUCTR2016-003821-40-GB	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial: EUCTR2016-003821-40-GB, NN7170-4345. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003821-40 .	A1 - Patientenpopulation
716	EUCTR2016-004087-19-ES	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing agent prophylaxis: EUCTR2016-004087-19-ES, ALN-AT3SC-009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19 .	A1 - Patientenpopulation
717	EUCTR2016-004087-19-IE	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. A study of fitusiran (ALN-AT3SC) in hemophilia A and B patients previously receiving bypassing agent prophylaxis: EUCTR2016-004087-19-IE, ALN-AT3SC-009;2016-004087-19-ES. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19 .	A1 - Patientenpopulation
718	EUCTR2016-004366-25-PT	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Efficizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: EUCTR2016-004366-25-PT, MO39129. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25 .	A1 - Patientenpopulation
719	EUCTR2017-001255-31-PL	WHO ICTRP, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: EUCTR2017-001255-31-PL, B7841003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31 .	A2 - Intervention
720	EUCTR2017-003324-67-AT	WHO ICTRP, Bayer AG. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B with or without inhibitors: EUCTR2017-003324-	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		67-AT, 19580. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67 .	
721	EUCTR2017-003788-36-LT	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A research study looking at how a factor VIII medicine called turoctocog alfa pegol (N8-GP) works in people with haemophilia A: EUCTR2017-003788-36-LT, NN7088-4410. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36 .	A2 - Intervention
722	EUCTR2017-003902-42-IT	WHO ICTRP, Consorzio Futuro in Ricerca. Relationship between coagulation factor IX (FIX) genotype and plasma persistence (pharmacokinetics) of recombinant FIX (Nonacog alfa), administered for replacement therapy, in hemophilia B patients: EUCTR2017-003902-42-IT, GePKHIS. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003902-42 .	A1 - Patientenpopulation
723	EUCTR2017-004305-40-DK	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile: EUCTR2017-004305-40-DK, CT-AMT-061-02;016248. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40 .	A1 - Patientenpopulation
724	EUCTR2017-004305-40-NL	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. A phase III trial investigating a gene therapy (AAV-hFIXco-Padua, AMT-061), in adult patients with severe or moderately severe haemophilia B, to firstly evaluate if it's effective, and secondly further describe it's safety profile: EUCTR2017-004305-40-NL, CT-AMT-061-02;016248;2017-004305-40-DK. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40 .	A1 - Patientenpopulation
725	EUCTR2018-003869-33-NL	WHO ICTRP, Erasmus University Medical Center. Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients: EUCTR2018-003869-33-NL, NL67754.078.18. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33 .	A2 - Intervention
726	IRCT201010174952 N1	WHO ICTRP, tarbiat modares university. resistance training and electromagnetic fields in osteoporosis: IRCT201010174952N1. URL: http://en.irct.ir/trial/5298 .	A1 - Patientenpopulation
727	IRCT201104106161 N1	WHO ICTRP, Fondazione Angelo Bianchi Bonomi. Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers: IRCT201104106161N1. URL: http://en.irct.ir/trial/6598 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
728	IRCT201202106302 N2	WHO ICTRP, AryoGen Biopharma Company. Efficacy analysis of Recombinant factor VIIa (Aryogen) in Comparison with Novoseven® on patients with congenital hemophilia A/B with inhibitors: IRCT201202106302N2. URL: http://en.irct.ir/trial/6751 .	A1 - Patientenpopulation
729	IRCT201302061238 0N1	WHO ICTRP, Aryogen biopharma co. Comparing the cost-effectiveness of two alternative bypassing agents (aryoseven & feiba)for haemophilia: IRCT2013020612380N1. URL: http://en.irct.ir/trial/12439 .	A1 - Patientenpopulation
730	IRCT201408201887 0N1	WHO ICTRP, Saman daroo 8 Pharmaceutical Company. Comparing the Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company(Safacto) with Plasma-derived Factor VIII: IRCT2014082018870N1. URL: http://en.irct.ir/trial/17002 .	A2 - Intervention
731	IRCT201410121887 0N2	WHO ICTRP, Saman daroo 8 Pharmaceutical Company. Comparing the Safety and Efficacy of Recombinant Factor VIII of Saman daroo 8 Pharmaceutical Company(Safacto) with Recombinant Factor VIII of Pfizer Pharmaceutical Company (Xyntha): IRCT2014101218870N2. URL: http://en.irct.ir/trial/17003 .	A2 - Intervention
732	IRCT201410141883 3N1	WHO ICTRP, Vice-chancellor for research -Shiraz University of Medical Science. Effect of educational video games on self efficacy children: IRCT2014101418833N1. URL: http://en.irct.ir/trial/16960 .	A2 - Intervention
733	IRCT201502079267 N4	WHO ICTRP, Vice chancellor for research, Shiraz University of Medical Sciences. The effect of psychological empowerment on psychological outcome in hemophiliac adolescents: IRCT201502079267N4. URL: http://en.irct.ir/trial/9846 .	A2 - Intervention
734	IRCT201612023119 3N1	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed. A Randomized, Multi-center, Single Dose, Cross over Study Comparing the Pharmacokinetic of Bio-similar EPTACOG Alfa with NOVOSEVEN®, in Patients with Congenital Factor VII Deficiency: IRCT2016120231193N1. URL: http://en.irct.ir/trial/24586 .	A1 - Patientenpopulation
735	IRCT201702110324 95N1	WHO ICTRP, Vice chancellor for research of Tehran University of Medical Sciences. The effect of coagulation factors on the reduction of joint/ non-joint bleeding and the consumption of coagulation factor in patients with severe A hemophilia: IRCT20170211032495N1. URL: http://en.irct.ir/trial/25307 .	A2 - Intervention
736	IRCT201702183119 3N2	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed. A Randomized, Multicenter, Double blind, Single doses Study Comparing the Pharmacodynamic, Pharmacokinetic and Safety of Biosimilar EPTACOG Alfa with Novoseven®, in Patient with Hemophilia A or B with Inhibitors: IRCT2017021831193N2. URL: http://en.irct.ir/trial/24587 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
737	IRCT20180128038541N1	WHO ICTRP, Iran University of Medical Sciences. Effects of exercises on inflammatory and anti-inflammatory markers in moderate hemophilia A patients: IRCT20180128038541N1. URL: http://en.irct.ir/trial/29356 .	A2 - Intervention
738	IRCT20180311039037N1	WHO ICTRP, Shiraz University of Medical Sciences. Effect of Benson relaxation on hemophilia disease: IRCT20180311039037N1. URL: http://en.irct.ir/trial/30743 .	A2 - Intervention
739	IRCT20180702040304N1	WHO ICTRP, Mashhad University of Medical Sciences. radiosynovectomy efficacy in hemophilia patients: IRCT20180702040304N1. URL: http://en.irct.ir/trial/32241 .	A2 - Intervention
740	IRCT20180716040488N1	WHO ICTRP, Shahid Beheshti University of Medical Sciences. Effect of Magnet on clinical evaluation and quality of life in knee hemophilic arthropathy: IRCT20180716040488N1. URL: http://en.irct.ir/trial/33003 .	A2 - Intervention
741	IRCT20181123041733N1	WHO ICTRP, Ahvaz University of Medical Sciences. The effect of Family-Centered Empowerment on Quality of Life of Children with hemophilia and the care burden of caregivers: IRCT20181123041733N1. URL: http://en.irct.ir/trial/35444 .	A1 - Patientenpopulation
742	ISRCTN02847428	WHO ICTRP, Baxter. To evaluate the efficacy, safety and tolerability of Hilterapia® (High Intensity Laser Therapy) in the chronic articular inflammatory processes in haemophilic adult patients: ISRCTN02847428, HILT-haemophilia-2011. URL: http://isrctn.com/ISRCTN02847428 .	A2 - Intervention
743	ISRCTN04929580	WHO ICTRP, Radboud University Nijmegen Medical Center. In vivo changes in haemostasis after intravenous administration of plasma-derived factor VII and recombinant factor VII(a): ISRCTN04929580, PSTOL20. URL: http://isrctn.com/ISRCTN04929580 .	A1 - Patientenpopulation
744	ISRCTN19698897	WHO ICTRP, Oxford University Hospitals NHS Foundation Trust. Intra-articular hyaluronic acid for haemophilic ankle arthropathy: ISRCTN19698897, 39190. URL: http://isrctn.com/ISRCTN19698897 .	A2 - Intervention
745	ISRCTN57549638	WHO ICTRP, Octapharma GmbH. Prevention of bleeding in haemophilia A by prophylactic treatment with Nuwiq®: ISRCTN57549638, GENA-100. URL: http://isrctn.com/ISRCTN57549638 .	A2 - Intervention
746	ISRCTN63283043	WHO ICTRP, Canterbury Christ Church University. Nurse-facilitated adherence therapy for haemophilia: ISRCTN63283043, 13/SC/0549. URL: http://isrctn.com/ISRCTN63283043 .	A2 - Intervention
747	ISRCTN71212110	WHO ICTRP, Octapharma AG. Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII: ISRCTN71212110, GENA-03. URL: http://isrctn.com/ISRCTN71212110 .	A2 - Intervention
748	ISRCTN87293301	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		treated patients with severe haemophilia A: ISRCTN87293301, 2008-006172-29 ;GENA-09. URL: http://isrctn.com/ISRCTN87293301 .	
749	ISRCTN90038418	WHO ICTRP, Octapharma AG. Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A: ISRCTN90038418, 2009-014422-41 ;GENA-04. URL: http://isrctn.com/ISRCTN90038418 .	A2 - Intervention
750	ISRCTN95296852	WHO ICTRP, Oxford University Hospitals NHS Trust. Global assays for haemophilia: ISRCTN95296852, 1.0. URL: http://isrctn.com/ISRCTN95296852 .	A2 - Intervention
751	JPRN-JapicCTI-121934	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-121934. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934 .	A2 - Intervention
752	JPRN-JapicCTI-132195	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Extension study of the Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-132195. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195 .	A2 - Intervention
753	JPRN-JapicCTI-152888	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers: JPRN-JapicCTI-152888. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888 .	A1 - Patientenpopulation
754	JPRN-JapicCTI-153041	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-153041. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041 .	A1 - Patientenpopulation
755	JPRN-JapicCTI-163298	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-163298. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298 .	A1 - Patientenpopulation
756	JPRN-JapicCTI-163391	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical study of emicizumab given every 4 weeks (Q4W) in patients with hemophilia A: JPRN-JapicCTI-163391. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391 .	A3 - Vergleichsarm
757	JPRN-JapicCTI-173710	WHO ICTRP, CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase III clinical trial of emicizumab given every 2 weeks and 4 weeks in hemophilia A pediatric patients without inhibitors (HOHOEMI): JPRN-JapicCTI-173710. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710 .	A2 - Intervention
758	JPRN-JapicCTI-184189	WHO ICTRP, Sanofi K.K. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Patients With Inhibitors: JPRN-JapicCTI-184189. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184189 .	
759	JPRN-JapicCTI-184190	WHO ICTRP, Sanofi K.K. A Study of Fitusiran (ALN-AT3SC) in Severe Hemophilia A and B Patients Without Inhibitors: JPRN-JapicCTI-184190. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184190 .	A2 - Intervention
760	JPRN-JapicCTI-184243	WHO ICTRP, Sanofi K.K. A Study of Fitusiran in Severe Hemophilia A and B Patients Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis: JPRN-JapicCTI-184243. URL: https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-184243 .	A2 - Intervention
761	JPRN-UMIN000001667	WHO ICTRP, Saga Medical School Hospital. Genetic diagnosis of factor V deficiency: JPRN-UMIN000001667. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000002017 .	A1 - Patientenpopulation
762	JPRN-UMIN000015804	WHO ICTRP, takedani hidyeuki. Deep venous thrombosis after total knee joint arthroplasty in hemophilia: JPRN-UMIN000015804. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000018390 .	A1 - Patientenpopulation
763	JPRN-UMIN000017611	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. Development and evaluation of a new toothbrush tailored for hemophiliacs with severe elbow arthropathy: JPRN-UMIN000017611. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000020350 .	A1 - Patientenpopulation
764	JPRN-UMIN000019114	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia: JPRN-UMIN000019114. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022098 .	A1 - Patientenpopulation
765	JPRN-UMIN000019659	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. A pilot study to evaluate efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir for HCV genotype 3 infection in HIV and HCV co-infected hemophiliacs: JPRN-UMIN000019659. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000022569 .	A1 - Patientenpopulation
766	JPRN-UMIN000020947	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The study on the effects of outpatient rehabilitation in HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia cases: JPRN-UMIN000020947. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024173 .	A1 - Patientenpopulation
767	JPRN-UMIN000021544	WHO ICTRP, Tokyo Medical University. Evaluation of the effectiveness and safety of Sofosbuvir plus Daclatasvir in the treatment for HCV or HIV/HCV with hemophilia: JPRN-UMIN000021544. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000024828.	
768	JPRN-UMIN000021773	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The study for the prevalence of HIV-associated neurocognitive disorder (HAND) in HIV-infected hemophilia: JPRN-UMIN000021773. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000025113 .	A1 - Patientenpopulation
769	JPRN-UMIN000026836	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. The musculoskeletal function survey of HIV-infected middle-aged and elderly hemophilia(2017): JPRN-UMIN000026836. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000030802 .	A1 - Patientenpopulation
770	JPRN-UMIN000028834	WHO ICTRP, Nagasaki University Hospital. Multicenter observation study to examine the usefulness of transgenic blood coagulation factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) preparation for domestic pediatric hemophilia A patients: JPRN-UMIN000028834. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000033001 .	A2 - Intervention
771	JPRN-UMIN000031006	WHO ICTRP, Department of Cognitive Behavioral Physiology, Graduate School of Medicine, Research Center for Child Mental Development, Chiba University. Relationship between depression severity and early maladaptive sc hema by questionnaire survey: JPRN-UMIN000031006. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000035400 .	A1 - Patientenpopulation
772	JPRN-UMIN000032515	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection General Drug Use Surveillance(in Hemophilia A with Inhibitors): JPRN-UMIN000032515. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081 .	A1 - Patientenpopulation
773	JPRN-UMIN000033632	WHO ICTRP, HIV infection Medical Support Center, Hokkaido University Hospital. Study of evaluation of neurocognitive function and psycho-social problem in HIV-infected hemophilia: JPRN-UMIN000033632. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000038346 .	A1 - Patientenpopulation
774	JPRN-UMIN000034767	WHO ICTRP, Nara Medical University. Construction of new QOL evalua method for hemophilia using accelerometer: JPRN-UMIN000034767. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039577 .	A5 - Studientyp
775	JPRN-UMIN000035121	WHO ICTRP, Tokyo Medical and Dental University. Efficacy and Safety of Ruxolitinib single treatment in patients with chronic active Epstein-Barr virus infection (Phase II) (investigator-initiated study): JPRN-UMIN000035121, TMD18-HEMA-201. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000039806 .	A1 - Patientenpopulation
776	JPRN-UMIN000035307	WHO ICTRP, National center for global health and medicine. Establishment of diagnosis method of ischemic heart disease in patients with hemophilia	A5 - Studientyp

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		and HIV: JPRN-UMIN000035307. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000040232 .	
777	KCT0002404	WHO ICTRP, Kyung Hee University Hospital at Gangdong. Continuous infusion versus bolus infusion of clotting factor following total knee arthroplasty in patients with haemophilia: KCT0002404. URL: http://cris.nih.go.kr/cris/en/search/search_result_st01.jsp?seq=8281 .	A1 - Patientenpopulation
778	NCT00000582	WHO ICTRP, National Heart, Lung, and Blood Institute. Cooperative Study of Factor VIII Inhibitors: NCT00000582, 302. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000582 .	A1 - Patientenpopulation
779	NCT00000705	WHO ICTRP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Safety and Effectiveness of Azidothymidine (AZT) in HIV-Positive Patients With Hemophilia: NCT00000705, 10993;ACTG 017. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00000705 .	A1 - Patientenpopulation
780	NCT00001104	WHO ICTRP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. A Study of Zidovudine in HIV-Infected Patients Who Have Hemophilia: NCT00001104, 11012;ACTG 036. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00001104 .	A1 - Patientenpopulation
781	NCT00002276	WHO ICTRP, University of Pittsburgh. The Effects of AZT and Ibuprofen on HIV-Infected Patients With Hemophilia: NCT00002276, 044A. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002276 .	A2 - Intervention
782	NCT00002386	WHO ICTRP, Merck Sharp & Dohme Corp. Effect of Indinavir Plus Two Other Anti-HIV Drugs on Blood Clotting in HIV-Positive Males With Hemophilia: NCT00002386, 065-00;246J. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00002386 .	A2 - Intervention
783	NCT00004801	WHO ICTRP, National Center for Research Resources. Phase I/II Study of Monoclonal Factor IX Concentrate for Factor IX Deficiency: NCT00004801, UNCCH-621;199/11956. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00004801 .	A1 - Patientenpopulation
784	NCT00005304	WHO ICTRP, Baylor College of Medicine. Delta Hepatitis and Liver Disease in Hemophiliacs: NCT00005304, R01HL037951;3005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005304 .	A1 - Patientenpopulation
785	NCT00005305	WHO ICTRP, University of North Carolina, Chapel Hill. Hepatitis Delta Infections in Hemophiliacs: NCT00005305, R01HL037974;3006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005305 .	A1 - Patientenpopulation
786	NCT00005309	WHO ICTRP, Bloodworks. Prospective Study of HIV Infection in Hemophiliacs: NCT00005309. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005309 .	A1 - Patientenpopulation
787	NCT00005518	WHO ICTRP, National Heart, Lung, and Blood Institute. Epidemiology and Immunology of Hemophilia A Inhibitors: NCT00005518, R01HL061937;5038. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00005518 .	A1 - Patientenpopulation
788	NCT00007371	WHO ICTRP, University of North Carolina, Chapel Hill. Hepatitis C in Clinically Discordant Hemophilic Siblings: NCT00007371, R01HL064817;954. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00007371 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT00007371 .	
789	NCT00018772	WHO ICTRP, Department of Veterans Affairs. Risk Factors for Venous Thromboembolism: NCT00018772, HEMA-013-98F. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00018772 .	A2 - Intervention
790	NCT00037544	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto AF in Severe Hemophilia A: NCT00037544, 3082B1-306. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037544 .	A2 - Intervention
791	NCT00037557	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX in Severe Hemophilia B: NCT00037557, 3090A1-301. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00037557 .	A1 - Patientenpopulation
792	NCT00038909	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto in Hemophilia A: NCT00038909, 3082A1-302. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00038909 .	A2 - Intervention
793	NCT00038935	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BDDRFVIII and ReFacto AF in Hemophilia A: NCT00038935, 3082B1-305. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00038935 .	A2 - Intervention
794	NCT00055341	WHO ICTRP, National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Treatment of Hepatitis C in Hemophilic Patients With HIV: NCT00055341, 5R01AI049508-02;1R01AI49508-01. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00055341 .	A1 - Patientenpopulation
795	NCT00056589	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Pharmacokinetics of Recombinant Factor XIII in Patients With Congenital Factor XIII Deficiency: NCT00056589, F13-1663. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00056589 .	A2 - Intervention
796	NCT00076557	WHO ICTRP, Avigen. Safety of a New Type of Treatment Called Gene Transfer for the Treatment of Severe Hemophilia B: NCT00076557, BB IND 9398. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00076557 .	A1 - Patientenpopulation
797	NCT00092976	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating ReFacto® in Hemophilia A Undergoing Major Surgery: NCT00092976, 3082A2-401. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00092976 .	A1 - Patientenpopulation
798	NCT00093171	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating rFIX; BeneFIX® in Hemophilia B: NCT00093171, 3090A1-302. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093171 .	A1 - Patientenpopulation
799	NCT00093210	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating of Recombinant Human Factor IX (BeneFIX) and a New Formulation of BeneFIX (rFIX-R) in Moderate to Severe Hemophilia B: NCT00093210, 3090A1-304. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00093210 .	A1 - Patientenpopulation
800	NCT00108758	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy of NovoSeven® in Bleeding Prophylaxis in Hemophilia:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT00108758, F7HAEM-1505. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00108758 .	
801	NCT00108797	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Trial of NovoSeven® in Haemophilia - Joint Bleeds: NCT00108797, F7HAEM-2068. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00108797 .	A1 - Patientenpopulation
802	NCT00125164	WHO ICTRP, Ipsen. Prepubertal Children With Growth Failure Associated With Primary Insulin-Like Growth Factor-1 (IGF-1) Deficiency: NCT00125164, MS301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00125164 .	A1 - Patientenpopulation
803	NCT00125190	WHO ICTRP, Ipsen. Recombinant Human Insulin-Like Growth Factor (rhIGF-1) Treatment of Short Stature Associated With IGF-1 Deficiency: NCT00125190, MS308. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00125190 .	A1 - Patientenpopulation
804	NCT00127543	WHO ICTRP, Children's Mercy Hospital Kansas City. Kid Cards: Teaching Kids About Medicines: NCT00127543, 05 06-089E. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00127543 .	A2 - Intervention
805	NCT00139828	WHO ICTRP, Sanquin. Post Marketing Study in Haemophilia B Patients Using NonaFact® (Human Coagulation Factor IX): NCT00139828, KB2000.03. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00139828 .	A1 - Patientenpopulation
806	NCT00141843	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A: NCT00141843, 3082B2-310. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00141843 .	A2 - Intervention
807	NCT00151385	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Inhibitor Specificity in Hemophilia A: NCT00151385, 3082A-101342. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00151385 .	A1 - Patientenpopulation
808	NCT00157040	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A: NCT00157040, 060101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157040 .	A2 - Intervention
809	NCT00157053	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901: NCT00157053, 060102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157053 .	A2 - Intervention
810	NCT00157105	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery: NCT00157105, 069902. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157105 .	A1 - Patientenpopulation
811	NCT00157157	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant Protein-Free Manufactured Factor VIII (rAHF-PFM) in Previously Untreated Hemophilia A Patients: NCT00157157,	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		060103. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00157157 .	
812	NCT00162019	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients: NCT00162019, 040201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00162019 .	A2 - Intervention
813	NCT00166309	WHO ICTRP, Skane University Hospital. The FEIBA NovoSeven Comparative Study: NCT00166309, FENOC. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00166309 .	A1 - Patientenpopulation
814	NCT00166387	WHO ICTRP, Skane University Hospital. Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS): NCT00166387, HIGS. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00166387 .	A1 - Patientenpopulation
815	NCT00167973	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Prospective Registry of European Hemophilia B Patients Receiving BeneFIX® for Usual Use: NCT00167973, 3090A-101039. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00167973 .	A1 - Patientenpopulation
816	NCT00168051	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advante in Hemophilia A: NCT00168051, 3082A-101711. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00168051 .	A2 - Intervention
817	NCT00178607	WHO ICTRP, The University of Texas Health Science Center, Houston. Covalent Tolerance Induction to Factor VIII-Prediction of Inhibitors in Hemophilia: NCT00178607, Inhibitors. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00178607 .	A1 - Patientenpopulation
818	NCT00189982	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101: NCT00189982, 060401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00189982 .	A2 - Intervention
819	NCT00195221	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study to Describe the Allergic Reactions to Factor IX in Patients With Hemophilia B: NCT00195221, 3090A-101657. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00195221 .	A1 - Patientenpopulation
820	NCT00195442	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Refacto For Pharmacovigilance: NCT00195442, 3082A-100690. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00195442 .	A2 - Intervention
821	NCT00207597	WHO ICTRP, Centers for Disease Control and Prevention. Joint Outcome Study: NCT00207597, U27/CCU812106;CDC-NCBDDD-1455. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00207597 .	A2 - Intervention
822	NCT00212459	WHO ICTRP, New York Presbyterian Hospital. The Effect of Patient Counseling on Adolescent Hemophilia Patient Compliance With Bleeding Logs: NCT00212459, Bleeding Logs. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00212459 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
823	NCT00212472	WHO ICTRP, New York Presbyterian Hospital. International Immune Tolerance Study: NCT00212472, ITI. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00212472 .	A1 - Patientenpopulation
824	NCT00213473	WHO ICTRP, University Hospital, Rouen. Prospective Clinical and Biological Follow-up of Acquired Haemophilia : SACHA Study: NCT00213473, 2001/001/HP. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00213473 .	A1 - Patientenpopulation
825	NCT00214734	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. ADVATE Post Authorization Safety Surveillance: NCT00214734, ADVATE PASS. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00214734 .	A2 - Intervention
826	NCT00221195	WHO ICTRP, Tulane University School of Medicine. Efficacy Study of Activated Prothrombin Complex for Prevention of Bleeds in Hemophilia A With Inhibitors: NCT00221195, PRO-FEIBA Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00221195 .	A1 - Patientenpopulation
827	NCT00231751	WHO ICTRP, Skane University Hospital. The Malmö International Brother Study (MIBS): NCT00231751, MIBS. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00231751 .	A2 - Intervention
828	NCT00243386	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00243386, 060201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243386 .	A2 - Intervention
829	NCT00243659	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery: NCT00243659, 3082B2-311. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00243659 .	A1 - Patientenpopulation
830	NCT00244114	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Allergic Reactions To Benefix In Hemophilia B Patients: NCT00244114, B1821003; 3090A-101795;3090A1-900. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00244114 .	A1 - Patientenpopulation
831	NCT00245245	WHO ICTRP, Octagen Corporation. Study of Recombinant Porcine Factor VIII (FVIII) in Hemophilia and Inhibitors to FVIII: NCT00245245, NIH Grant 2R44 HL064497-02;OBI-1 - 201. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245245 .	A1 - Patientenpopulation
832	NCT00245297	WHO ICTRP, Recoly N.V. Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate FS) Reconstituted in Pegylated Liposomes: NCT00245297, OMRI Lip-FVIII-05-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00245297 .	A2 - Intervention
833	NCT00279578	WHO ICTRP, University of Aarhus. Clot Formation and Clot Stability in Patients With Severe Haemophilia A: NCT00279578, 20050184. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00279578 .	A2 - Intervention
834	NCT00281333	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. The Influence of "Karate" on Bleeding in Hemophilic Patients:	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT00281333, SHEBA-02-2708-UM-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00281333 .	
835	NCT00284193	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. Combination Therapy of Low Doses of rFVIIa and FEIBA for Severe Hemophilia A Patients With an Inhibitor to Factor VIII: NCT00284193, SHEBA-05-3768-UM-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00284193 .	A1 - Patientenpopulation
836	NCT00289536	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Dose-Response Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A: NCT00289536, 060403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00289536 .	A2 - Intervention
837	NCT00306670	WHO ICTRP, Georgetown University. Trial of Rituximab Versus Oral Cyclophosphamide to Eradicate or Suppress Autoimmune Anti-Factor VIII Antibodies in Acquired Hemophilia A: NCT00306670, U2688. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00306670 .	A1 - Patientenpopulation
838	NCT00323856	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. Safety Study of Alphanate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00323856, GBI 04-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00323856 .	A2 - Intervention
839	NCT00324493	WHO ICTRP, Christian Medical College, Vellore, India. Musculoskeletal Function in Hemophilia: NCT00324493, MUSFIH2004. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00324493 .	A2 - Intervention
840	NCT00331006	WHO ICTRP, New England Research Institutes. Rituximab to Treat Severe Hemophilia A: NCT00331006, U01HL072268;U01HL072274;U01HL072290;U01HL072033;U01HL072291;U01HL072248;U01HL072355;U01HL072283;U01HL072346;U01HL072331;374. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00331006 .	A1 - Patientenpopulation
841	NCT00340548	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Host Genetic Factors Influencing HIV1 and HCV Viral Loads and AIDS Clinical Progression in a Hemophilia Cohort (HGDS-3): NCT00340548. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00340548 .	A1 - Patientenpopulation
842	NCT00341705	WHO ICTRP, National Cancer Institute. The Second Multicenter Hemophilia Cohort Study: NCT00341705, 01-C-N170;999901170. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00341705 .	A2 - Intervention
843	NCT00344435	WHO ICTRP, National Cancer Institute. Genetic Susceptibility to Factor VIII Inhibitors: NCT00344435, 05-C-N160;999905160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00344435 .	A1 - Patientenpopulation
844	NCT00364182	WHO ICTRP, Pfizer. Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B: NCT00364182, B1821002;3090A1-400. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00364182 .	A1 - Patientenpopulation
845	NCT00375323	WHO ICTRP, Medical University of Vienna. Recombinant Factor VIIa (NovoSeven) on Restoring Coagulation Activation: NCT00375323, NovoSeven	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00375323 .	
846	NCT00475072	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study of PEGASYS (Peginterferon Alfa-2a (40KD)) Plus Ribavirin in Hemophiliac Patients With Chronic Hepatitis C: NCT00475072, ML16814. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00475072 .	A1 - Patientenpopulation
847	NCT00484185	WHO ICTRP, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety and Efficacy Of BeneFIX In Patients With Hemophilia B: NCT00484185, B1821005;3090X1-4403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00484185 .	A1 - Patientenpopulation
848	NCT00515710	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. LTFU for Gene Transfer Subjects With Hemophilia B: NCT00515710, AAV2-hFIX16-LTFU-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00515710 .	A1 - Patientenpopulation
849	NCT00543439	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Prophylaxis Treatment & Characterizing Efficacy, Safety, & PK Of B-Domain Deleted Recombinant FVIII: NCT00543439, B1831001;2006-005575-17;3082B2-313. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00543439 .	A2 - Intervention
850	NCT00571584	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. High Dose of Activated Recombinant Human Factor VII for Treatment of Mild/Moderate Joint Bleeds in Haemophilia Patients With Inhibitors: NCT00571584, F7HEAM-1510. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00571584 .	A1 - Patientenpopulation
851	NCT00572156	WHO ICTRP, Ipsen. rhGH and rhIGF-1 Combination Therapy in Children With Short Stature Associated With IGF-1 Deficiency: NCT00572156, MS316. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00572156 .	A1 - Patientenpopulation
852	NCT00581126	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BENEFIX in Previously Treated Patients With Hemophilia B: NCT00581126, 3090A-100932. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581126 .	A1 - Patientenpopulation
853	NCT00581438	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Approach to Treatment of Haemophilia A and B in Spain: NCT00581438, 3082A-102378. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00581438 .	A2 - Intervention
854	NCT00606060	WHO ICTRP, Bayer. BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries: NCT00606060, 11486. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00606060 .	A1 - Patientenpopulation
855	NCT00621673	WHO ICTRP, Bayer. Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00621673, 12112. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00621673 .	A2 - Intervention
856	NCT00623480	WHO ICTRP, Bayer. Trial to Evaluate the Effect of Secondary Prophylaxis With rFVIII Therapy in Severe Hemophilia A Adult and/or Adolescent Subjects Compared to That of Episodic Treatment: NCT00623480, 2008-000985-21;12800. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00623480 .	A2 - Intervention
857	NCT00629837	WHO ICTRP, Bayer. Pharmacokinetics and Safety of	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980: NCT00629837, LipLong;11876. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00629837 .	
858	NCT00632814	WHO ICTRP, Bayer. Russian Kogenate Pediatric Study: NCT00632814, 2014-005253-39;12684. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00632814 .	A2 - Intervention
859	NCT00638001	WHO ICTRP, Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Impact of Conservative Treatment by Custom-made Orthoses in Patients With Haemophilic Ankle Arthropathy: NCT00638001, READ-LOBET-01. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00638001 .	A2 - Intervention
860	NCT00640289	WHO ICTRP, Children's Hospital of Orange County. Clinical Trial of Factor XIII (FXIII) Concentrate: NCT00640289, BB-IND5986. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00640289 .	A1 - Patientenpopulation
861	NCT00666406	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00666406, 060601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00666406 .	A2 - Intervention
862	NCT00697320	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Efficacy and Safety of NovoSeven® During "Real-life" Usage in Germany: NCT00697320, F7HAEM-1921. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00697320 .	A1 - Patientenpopulation
863	NCT00697385	WHO ICTRP, Mary M. Gooley Hemophilia Center. The Use of Cyclokapron for Treatment and Management of Women With Bleeding Disorders: NCT00697385, 758-A-03-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00697385 .	A1 - Patientenpopulation
864	NCT00703911	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Registry of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT00703911, F7HAEM-3507. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00703911 .	A1 - Patientenpopulation
865	NCT00707772	WHO ICTRP, Baqiyatallah Medical Sciences University. Pegasys® Plus Ribavirin in Hemophilic Patients With Hepatitis C Virus Infection: NCT00707772, BRCGL-07-03;BRCGL-07-03. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00707772 .	A1 - Patientenpopulation
866	NCT00708331	WHO ICTRP, EyeKon Medical, Inc. Hydrophilic Acrylic Intraocular Lens: NCT00708331, EyeKon SC25-FOLD. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00708331 .	A1 - Patientenpopulation
867	NCT00710619	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Patient Diary Study of Treatment Doses for Patients With Haemophilia With Inhibitors to Factors VIII and IX: NCT00710619, F7HAEM-1965. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00710619 .	A1 - Patientenpopulation
868	NCT00714415	WHO ICTRP, Pfizer. Registry For Patients Treated With BeneFix In Usual Care Setting In Germany: NCT00714415, B1821011;3090A1-4406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00714415 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
869	NCT00716716	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Phase I/IIa Study of FIXFc in Hemophilia B Patients: NCT00716716, SYN-FIXFc-07-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00716716 .	A1 - Patientenpopulation
870	NCT00717626	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A: NCT00717626, 1000012140. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00717626 .	A2 - Intervention
871	NCT00735579	WHO ICTRP, Klinikum St. Georg gGmbH. Wound Healing Abnormalities in Major Abdominal Surgery: NCT00735579, Stu08/0022;EK-BR-21/08-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00735579 .	A1 - Patientenpopulation
872	NCT00747604	WHO ICTRP, Ipsen. IGFD Registry: A Patient Registry for Monitoring Long-term Safety and Efficacy of Increlex: NCT00747604, W-TG-52800-010 (MS305). URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00747604 .	A1 - Patientenpopulation
873	NCT00749476	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating BeneFIX in Patients With Haemophilia B, Previously Treated With Plasma Derived Factor IX: NCT00749476, 3090X1-4405. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00749476 .	A1 - Patientenpopulation
874	NCT00759655	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating The Efficacy And Safety Of Xyntha In Children Less Than 6 Years Of Age: NCT00759655, B1831002;3082B2-3315-WW;3082B2-3315. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00759655 .	A2 - Intervention
875	NCT00765726	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating The Safety Of Xyntha In Usual Care Settings: NCT00765726, B1831003;3082B2-4418. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00765726 .	A2 - Intervention
876	NCT00768287	WHO ICTRP, Aptevo BioTherapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects With Hemophilia B: NCT00768287, IB1001-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00768287 .	A1 - Patientenpopulation
877	NCT00782470	WHO ICTRP, Bayer. Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A: NCT00782470, 12749. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00782470 .	A2 - Intervention
878	NCT00797381	WHO ICTRP, Shanghai Public Health Clinical Center. Efficacy and Safety of MK-0518 in Treatment-Experienced HIV-1 Infected Adult Patients With Hemophilia: NCT00797381, CN2009. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00797381 .	A1 - Patientenpopulation
879	NCT00798499	WHO ICTRP, AstraZeneca. A Feasibility Study to Collect Data in Patients With Haemophilia: NCT00798499, D0960M00006. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00798499 .	A2 - Intervention
880	NCT00824798	WHO ICTRP, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Gait Evaluation in Haemophiliac Patients: NCT00824798, READ-LOBET-02;READ-LOBET-02. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00824798 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
881	NCT00835068	WHO ICTRP, Pfizer. Post Marketing Observational Study of Reformulated BeneFIX: NCT00835068, B1821007;3090X1-4409. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00835068 .	A1 - Patientenpopulation
882	NCT00837356	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects: NCT00837356, 2008-002157-21;NN7008-3522. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00837356 .	A2 - Intervention
883	NCT00839202	WHO ICTRP, Children's Hospital Los Angeles. Activity and Content of Factor VIII (FVIII) in Human Plasma: The Assessment of a Novel Immunoassay: NCT00839202, CCI-06-0069-CR002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00839202 .	A2 - Intervention
884	NCT00840086	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Haemophilia A Subjects: NCT00840086, 2008-003960-20;101151;NN7008-3543. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00840086 .	A2 - Intervention
885	NCT00845819	WHO ICTRP, Seoul National University Hospital. Study of Epidermal Growth Factor on Oral Mucositis Induced by Intensive Chemotherapy for Hematologic Malignancies: NCT00845819, SNUH-Hema-1001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00845819 .	A1 - Patientenpopulation
886	NCT00851721	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Efficacy and Safety Study of Prophylactic Versus On-Demand Treatment With Feiba NF in Subjects With Hemophilia A or B and a High Titer Inhibitor: NCT00851721, 090701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00851721 .	A1 - Patientenpopulation
887	NCT00853086	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Post-marketing Safety Surveillance of NovoSeven® in Patients With Haemophilia and Inhibitors by Means of the UK Haemophilia Database: NCT00853086, U1111-1130-5940;F7HAEM-3537. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00853086 .	A1 - Patientenpopulation
888	NCT00864552	WHO ICTRP, Bayer. International PMS Study - KOGENATE Bayer: NCT00864552, 12252 - KG0201CH;12253 - KG0201BE;12256 - KG0201AT;12258 - KG0201IT;12259 - KG0201GR;12260 - KG0201ES;12261 - KG0201FR;12264 - KG0201SE;12266 - KG0201NL;11145. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00864552 .	A2 - Intervention
889	NCT00866606	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment With BeneFIX In Chinese Subjects: NCT00866606, B1821004;3090A1-3305. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00866606 .	A1 - Patientenpopulation
890	NCT00868530	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating On-Demand Treatment Of Xyntha In Chinese Subjects: NCT00868530, B1831015;3082B2-3316. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00868530 .	A2 - Intervention
891	NCT00874926	WHO ICTRP, Bayer. EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer/FS: NCT00874926, KG0702;13405. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00874926 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		http://clinicaltrials.gov/show/NCT00874926 .	
892	NCT00879541	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of a pd vWF/FVIII, Biostate®, in Subjects With Haemophilia A: NCT00879541, 1472; CSLCT-BIO-07-47. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00879541 .	A2 - Intervention
893	NCT00882778	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. PROPACT: Retrospective Prophylaxis Patient Case Collection: NCT00882778, F7HAEM-3695. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00882778 .	A1 - Patientenpopulation
894	NCT00883090	WHO ICTRP, CSL Behring. A Study of the Use of Factor XIII Concentrate in Patients With Inherited FXIII Deficiency: NCT00883090, 2009-010387-41;1479;BI71023_2002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00883090 .	A2 - Intervention
895	NCT00884390	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Safety Of Patients Switching To ReFacto AF In Usual Care Settings: NCT00884390, 3082B2-4432. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00884390 .	A2 - Intervention
896	NCT00885742	WHO ICTRP, CSL Behring. A Study of Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency: NCT00885742, 1482;2009-010722-19;BI71023_3001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00885742 .	A2 - Intervention
897	NCT00895037	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Pharmacovigilance Of Refacto AF: NCT00895037, B1831016;3082B2-4420. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00895037 .	A2 - Intervention
898	NCT00914459	WHO ICTRP, Pfizer. Study Evaluating Safety And Efficacy Of Moroctocog Alfa (AF-CC) In Previously Treated Hemophilia A Patients: NCT00914459, B1831005;2008-008435-29;3082B2-4433. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00914459 .	A2 - Intervention
899	NCT00916032	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT00916032, 060801. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00916032 .	A2 - Intervention
900	NCT00922597	WHO ICTRP, Bayer. Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery: NCT00922597, KG0701;13213. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00922597 .	A2 - Intervention
901	NCT00922792	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Mode of Action of a Single Dose and Multiple Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Patients With Haemophilia A and B: NCT00922792, 2009-010080-16;NN7128-3700. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00922792 .	A2 - Intervention
902	NCT00927992	WHO ICTRP, Wyeth is now a wholly owned subsidiary of Pfizer. Study Evaluating Liver Transplantation in Haemophilia Patients in Spain: NCT00927992, 3082B1-4436;B1831011. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00927992 .	A2 - Intervention
903	NCT00930176	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study Investigating Treatment Factor X in People With	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Factor X Deficiency: NCT00930176, Ten01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00930176 .	
904	NCT00932555	WHO ICTRP, Bayer. EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Taiwan: NCT00932555, KG0803;14344. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00932555 .	A2 - Intervention
905	NCT00936312	WHO ICTRP, Weill Medical College of Cornell University. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: an International Multi-center Study: NCT00936312, Intl Female Hemophilia Study. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00936312 .	A1 - Patientenpopulation
906	NCT00936845	WHO ICTRP, Weill Medical College of Cornell University. Females With Severe or Moderate Hemophilia A or B: A Multi-Center Study: NCT00936845, Females with Hemophilia. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00936845 .	A1 - Patientenpopulation
907	NCT00945906	WHO ICTRP, CSL Behring. An Open Enrollment Study of Factor XIII Concentrate in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency: NCT00945906, 1488;BI71023_3002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00945906 .	A2 - Intervention
908	NCT00947193	WHO ICTRP, PTC Therapeutics. Study of Ataluren (PTC124®) in Hemophilia A and B: NCT00947193, PTC124-GD-011-HEM. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00947193 .	A2 - Intervention
909	NCT00951405	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of 3 Different Doses of Long Acting Factor VII in Haemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT00951405, 2008-006424-54;JapicCTI-090860;U1111-1111-8584;NN7128-1907. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951405 .	A1 - Patientenpopulation
910	NCT00951873	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial Investigating Safety and Local Tolerability of Ascending Doses of Long Acting Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Male Volunteers: NCT00951873, 2009-011267-37;NN7129-3754. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00951873 .	A2 - Intervention
911	NCT00952822	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Pharmacokinetic Study of ADVATE Reconstituted in 2 mL Sterile Water for Injection: NCT00952822, 060702. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00952822 .	A2 - Intervention
912	NCT00956345	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety of 40K Pegylated Recombinant Factor IX in Non-Bleeding Patients With Haemophilia B: NCT00956345, 2009-011085-28;090857;NN7999-3639. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00956345 .	A1 - Patientenpopulation
913	NCT00969319	WHO ICTRP, Bayer. Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® FS in Latin America: NCT00969319, KG0802;14285. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00969319 .	A2 - Intervention
914	NCT00972296	WHO ICTRP, Oregon Health and Science University. Comparison of Two Types of Ankle Braces in the Management of Ankle Pain in Hemophilia: NCT00972296, DOleson. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00972296 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT00972296 .	
915	NCT00978380	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety of Monthly Recombinant Factor XIII Replacement Therapy in Subjects With Congenital Factor XIII Deficiency: An Extension to Trial F13CD-1725: NCT00978380, 2008-007883-41;U1111-1111-9289;JapicCTI-121958;F13CD-3720. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00978380 .	A1 - Patientenpopulation
916	NCT00979238	WHO ICTRP, St. Jude Children's Research Hospital. Dose-Escalation Study Of A Self Complementary Adeno-Associated Viral Vector For Gene Transfer in Hemophilia B: NCT00979238, 5R01HL094396;AGT4HB. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00979238 .	A1 - Patientenpopulation
917	NCT00984126	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa (N8) in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trials NN7008-3543, NN7008-3545, NN7008-3600, NN7008-3893 and NN7008-4015: NCT00984126, 2008-005945-46;U1111-1111-9377;JapicCTI-101357;NN7008-3568. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00984126 .	A2 - Intervention
918	NCT00994929	WHO ICTRP, University of Pittsburgh. Efficacy and Safety of IL-11 in DDAVP Unresponsive: NCT00994929, PRO08070154, Wyeth 3067K1-2214. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT00994929 .	A2 - Intervention
919	NCT00995046	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. Individually Tailored Prophylaxis in Patients With Severe Hemophilia A: NCT00995046, 2007.482. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT00995046 .	A2 - Intervention
920	NCT01000844	WHO ICTRP, University of Colorado, Denver. Joint Outcome Study Continuation for Children With Severe Factor VIII Deficiency: NCT01000844, 01-436. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01000844 .	A2 - Intervention
921	NCT01027364	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein (rFIXFc) in Participants With Hemophilia B: NCT01027364, 2009-014295-21;998HB102. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01027364 .	A1 - Patientenpopulation
922	NCT01027377	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII Fc) in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT01027377, 998HA101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01027377 .	A2 - Intervention
923	NCT01029340	WHO ICTRP, Bayer. Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A: NCT01029340, 2009-012149-43;12954. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029340 .	A2 - Intervention
924	NCT01029808	WHO ICTRP, Sahlgrenska University Hospital, Sweden. Bleeding Symptoms of Carriers of Hemophilia A and B: NCT01029808, VGAO002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01029808 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
925	NCT01034904	WHO ICTRP, CSL Behring. Health Related Quality of Life of Youth and Young Adults With Hemophilia A: NCT01034904, CE1250_5002_CA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01034904 .	A2 - Intervention
926	NCT01051076	WHO ICTRP, City of Hope Medical Center. Rescue Immunotolerance Study in Induction of Immune Tolerance (ITI)-Experienced Patients (RES.I.S.T. Experienced): NCT01051076, 2008-007019-33;06200. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01051076 .	A1 - Patientenpopulation
927	NCT01051544	WHO ICTRP, City of Hope Medical Center. 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, 2008-007016-15;06201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01051544 .	A1 - Patientenpopulation
928	NCT01053715	WHO ICTRP, CSL Behring. Quality of Life Study of Helixate NexGen: NCT01053715, 1501;CE1250_5002_EU. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01053715 .	A2 - Intervention
929	NCT01069887	WHO ICTRP, Catholic University of the Sacred Heart. A Prospective Registry for Febrile Events in Patients With Malignant Hemopathies or Subjected to Haematopoietic Stem Cell Transplant: NCT01069887, 578/06. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01069887 .	A1 - Patientenpopulation
930	NCT01085344	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Canadian Hemophilia Prophylaxis Study: NCT01085344, 0019970022. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01085344 .	A2 - Intervention
931	NCT01086852	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. Safety & Efficacy of BPL's High Purity FACTOR X in Treatment of Factor X Deficient Subjects Undergoing Surgery: NCT01086852, Ten03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01086852 .	A1 - Patientenpopulation
932	NCT01090206	WHO ICTRP, Virginia Commonwealth University. Correlation Between Vitamin D Status and Bone Mineral Density in Patients With Hemophilia: NCT01090206, PT 104212. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01090206 .	A2 - Intervention
933	NCT01105923	WHO ICTRP, Brigham and Women's Hospital. Study of an Intervention to Improve Problem List Accuracy and Use: NCT01105923, 2009P001846. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01105923 .	A2 - Intervention
934	NCT01106937	WHO ICTRP, Ludwig-Maximilians - University of Munich. Factor XIII and Pulmonary Embolism in Neurosurgical Patients: NCT01106937, SG-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01106937 .	A1 - Patientenpopulation
935	NCT01138501	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01138501, U1111-1113-7182;2009-016383-36;NN7008-3545. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01138501 .	A2 - Intervention
936	NCT01154231	WHO ICTRP, Pfizer. BeneFIX Drug Use Results Survey All-Case Surveillance: NCT01154231,	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		B1821004;B1821009;3090X1-4415. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01154231 .	
937	NCT01159587	WHO ICTRP, Bayer. Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report: NCT01159587, 11856. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01159587 .	A2 - Intervention
938	NCT01178294	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A: NCT01178294, OBI-1-301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01178294 .	A1 - Patientenpopulation
939	NCT01181128	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study to Evaluate the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A: NCT01181128, 997HA301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01181128 .	A2 - Intervention
940	NCT01184820	WHO ICTRP, Bayer. Trial to Evaluate the Pharmacokinetics and Safety Profile of BAY94-9027 Following Single and Multiple Dose Administration: NCT01184820, 13401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01184820 .	A2 - Intervention
941	NCT01191372	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. First-in-Human and Proof-of-Mechanism Study of ARC19499 Administered to Hemophilia Patients: NCT01191372, 2010-020373-17;271101;ARC19499-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01191372 .	A2 - Intervention
942	NCT01205724	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Subjects With Haemophilia A: NCT01205724, 2010-018520-68;U1111-1116-2043;JapicCTI-101293;NN7088-3776. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01205724 .	A2 - Intervention
943	NCT01217255	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Comparing the Burden of Illness of Hemophilia in the Developing and the Developed World: NCT01217255, 1000020214. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01217255 .	A2 - Intervention
944	NCT01220141	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study on Safety of Room Temperature Stable NovoSeven® in Patients With Haemophilia A or B: NCT01220141, U1111-1116-2012;NN7025-3601. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01220141 .	A1 - Patientenpopulation
945	NCT01228669	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety of NNC 0172-0000-2021 in Healthy Male Subjects and Subjects With Haemophilia A or B: NCT01228669, 2010-020465-24;U1111-1116-2356;NN7415-3813. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01228669 .	A1 - Patientenpopulation
946	NCT01229007	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of Biostate® in Children With Hemophilia A: NCT01229007, 2009-015112-18;1495;CSLCT-BIO-08-53. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01229007 .	A2 - Intervention
947	NCT01232634	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Validation of Ultrasound as a Diagnostic Tool for Assessment of Hemophilic Arthropathy of Knees and Ankles: NCT01232634, 1000010841. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01232634 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01232634 .	
948	NCT01234545	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study Describing the Usual Clinical Practice Use of NovoSeven® in the Home Treatment of Joint Bleeds in Patients With Haemophilia A or B and Inhibitors: NCT01234545, U1111-1116-2488;F7HAEM-3850. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01234545 .	A1 - Patientenpopulation
949	NCT01238367	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Single Dose Trial of Recombinant Factor VIII (N8) in Japanese Subjects With Haemophilia A: An Extension to Trial NN7008-3543; NCT01238367, U1111-1117-1286;JapicCTI-101346;NN7008-3600. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01238367 .	A2 - Intervention
950	NCT01261936	WHO ICTRP, University of L'Aquila. Evaluation of Menses in Congenital Bleeding Disorders: NCT01261936, MEVA-3. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01261936 .	A1 - Patientenpopulation
951	NCT01269138	WHO ICTRP, University of L'Aquila. Treatment of Inherited Factor VII Deficiency: NCT01269138, STERProtocol7.0. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01269138 .	A1 - Patientenpopulation
952	NCT01271868	WHO ICTRP, Aptevo BioTherapeutics. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia B: NCT01271868, IB1001-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01271868 .	A1 - Patientenpopulation
953	NCT01272206	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of NNC 0128-0000-2011 Compared to NNC 0128-0000-2021 in Healthy Male Subjects: NCT01272206, 2010-021286-67;U1111-1118-0208;NN7128-3729. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01272206 .	A1 - Patientenpopulation
954	NCT01285089	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia: NCT01285089, U1111-1114-8926;F7HAEM-3856. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01285089 .	A1 - Patientenpopulation
955	NCT01286779	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 326 (rFIX) Continuation Study: NCT01286779, 2010-022726-33;251001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01286779 .	A1 - Patientenpopulation
956	NCT01288391	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigating Safety and Pharmacokinetics of 2 Different Single Doses of NNC128-0000-2011 in Haemophilia A or B Patients: NCT01288391, 2010-021127-28;U1111-1118-6995;JapicCTI-111455;NN7128-3840. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01288391 .	A2 - Intervention
957	NCT01303900	WHO ICTRP, UMC Utrecht. Cardiovascular Disease (CVD) in Haemophilia: NCT01303900, CVD study 1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01303900 .	A2 - Intervention
958	NCT01311648	WHO ICTRP, Bayer. BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial: NCT01311648, 2010-021781-29;13400. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01311648 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
959	NCT01318707	WHO ICTRP, Georgetown University. Biomarkers Serum Collection Methodology Pilot Study: NCT01318707, BiomarkersHemA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01318707 .	A2 - Intervention
960	NCT01322620	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Survey Evaluating the Psychosocial Effects of Living With Haemophilia: NCT01322620, U1111-1119-7128;F7HAEM-3911. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01322620 .	A2 - Intervention
961	NCT01335061	WHO ICTRP, Pfizer. Study To Compare On-Demand Treatment To A Prophylaxis Regimen Of BeneFIX In Subjects With Moderately Severe to Severe Hemophilia B: NCT01335061, 3090A1-3306;2011-000520-15;B1821010. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01335061 .	A1 - Patientenpopulation
962	NCT01341912	WHO ICTRP, Octapharma. Study to Investigate the Long-term Efficacy and Safety of Human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients (PTPs): NCT01341912, GENA-11. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01341912 .	A2 - Intervention
963	NCT01361126	WHO ICTRP, CSL Behring. A Safety and Efficacy Study of a Recombinant Factor IX in Patients With Severe Hemophilia B: NCT01361126, 2010-023793-39;CSL654_2004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01361126 .	A1 - Patientenpopulation
964	NCT01362907	WHO ICTRP, CIBA VISION. Clinical Comparison of Silicone Hydrogel and HEMA-based Daily Disposable Contact Lenses: NCT01362907, P-347-C-013. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01362907 .	A1 - Patientenpopulation
965	NCT01386268	WHO ICTRP, Bayer. Kogenate FS Regulatory Post-Marketing Surveillance: NCT01386268, KG0910KR;14927. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01386268 .	A2 - Intervention
966	NCT01395810	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 After Long-Term Exposure in Patients With Haemophilia B: An Extension to Trials NN7999-3747 and NN7999-3773: NCT01395810, 2010-023072-17;U1111-1121-5408;JapicCTI-121812;NN7999-3775. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01395810 .	A1 - Patientenpopulation
967	NCT01403740	WHO ICTRP, Turkish Society of Hematology. Turkish Acquired Haemophilia Registry: NCT01403740, 2011/HEM/001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01403740 .	A1 - Patientenpopulation
968	NCT01405742	WHO ICTRP, University of Pittsburgh. Hemophilia Adult Prophylaxis Study: Factor VIII in Severe Hemophilia A: NCT01405742, R34HL105870-01A1;PRO10020178. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01405742 .	A2 - Intervention
969	NCT01425723	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFIXFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia B: NCT01425723, 2011-003075-11;9HB01EXT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01425723 .	A1 - Patientenpopulation
970	NCT01434511	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Congenital Hemophilia A: NCT01434511, OBI-1-302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01434511 .	
971	NCT01436825	WHO ICTRP, Bayer. Validation Study of a cOmputer Pharmacokinetic Tool to assIst in the Follow up Care of haeMophilia A Patients: NCT01436825, KG110FR;15453. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01436825 .	A2 - Intervention
972	NCT01439971	WHO ICTRP, Catalyst Biosciences. Phase 1 Safety, Pharmacokinetics And Pharmacodynamics Study Of Recombinant Factor VIIa Variant (813d) In Adult Subjects With Hemophilia: NCT01439971, 2011-002170-23;B3051001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01439971 .	A2 - Intervention
973	NCT01440946	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in Previously Treated Pediatric Participants With Hemophilia B: NCT01440946, 2011-003076-36;9HB02PED. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01440946 .	A1 - Patientenpopulation
974	NCT01454739	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Long-Term Safety and Efficacy of rFVIIIFc in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Participants With Hemophilia A: NCT01454739, 2011-003072-37;8HA01EXT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01454739 .	A2 - Intervention
975	NCT01458106	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in Previously Treated Pediatric Subjects With Hemophilia A: NCT01458106, 2011-003073-28;8HA02PED. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01458106 .	A2 - Intervention
976	NCT01460147	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Osteoporosis and MRI Study in Hemophilia: NCT01460147, 001001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01460147 .	A2 - Intervention
977	NCT01467427	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156-0000-0009 in Previously Treated Children With Haemophilia B: NCT01467427, 2011-000826-31;U1111-1119-5013;JapicCTI- 121877;NN7999-3774. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01467427 .	A1 - Patientenpopulation
978	NCT01477437	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. Internet-based Educational Program to Promote Self-Management for Teens With Hemophilia: NCT01477437, 1000023483. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01477437 .	A2 - Intervention
979	NCT01480180	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluation of Safety and Efficacy, Including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 When Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Subjects With Haemophilia A: NCT01480180, U1111-1119-7416;2011-001142-15;JapicCTI-121749;NN7088-3859. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480180 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01480180 .	
980	NCT01489111	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Haemostatic Effect of NNC 0129-0000-1003 During Surgical Procedures in Subjects With Haemophilia A: NCT01489111, U1111-1119-7326;2011-001144-30;132215;NN7088-3860. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01489111 .	A1 - Patientenpopulation
981	NCT01493778	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Untreated Children With Haemophilia A: NCT01493778, U1111-1119-6116;2011-001033-16;P/50/2010;JapicCTI-142544;CTR20150455;NN7008-3809. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01493778 .	A1 - Patientenpopulation
982	NCT01503567	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Epidemiological Study on Haemophilia Care and Orthopaedic Status in Developing Countries: NCT01503567, U1111-1124-6665;HAEM-3971. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01503567 .	A2 - Intervention
983	NCT01505946	WHO ICTRP, Grifols Italia S.p.A. Thrombin Generation Assay (TGA) as Predictive Test for Haemostatic. Effectiveness of FVIII Concentrates in Haemophiliac A With Inhibitors: NCT01505946, 373;PredicTGA. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01505946 .	A1 - Patientenpopulation
984	NCT01510418	WHO ICTRP, Dana-Farber Cancer Institute. Socialization of Adult Men With Congenital Hemophilia A or B: NCT01510418, 10-343. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01510418 .	A2 - Intervention
985	NCT01538160	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. A Single and Low Dose of Recombinant Factor VIIa in Patients With Severe Factor XI Deficiency Undergoing Surgery: NCT01538160, SHEBA-11-8657-OS-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01538160 .	A1 - Patientenpopulation
986	NCT01541527	WHO ICTRP, University Hospital, Montpellier. Non Neutralizing Antibodies: Prevalence and Characterization: NCT01541527, UF 8844. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01541527 .	A2 - Intervention
987	NCT01555749	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of NNC172-2021, at Two Different Dose Levels, in Healthy Japanese Subjects: NCT01555749, 2011-004575-36;U1111-1124-5137;NN7415-3981. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01555749 .	A1 - Patientenpopulation
988	NCT01561391	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Haemophilia Patients With Inhibitors During and After Major Surgery: NCT01561391, F7HAEM/USA/4/USA. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01561391 .	A1 - Patientenpopulation
989	NCT01561417	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Bioequivalence of NovoSeven® and a NovoSeven® Formulation Stable at Room Temperature in Healthy Male Subjects: NCT01561417, 2005-005379-14;NN1007-1744. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01561417 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
990	NCT01561924	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Prediction of the Efficacy of Activated Recombinant Human Factor VII in Adult Congenital Haemophilia A or B Patients With Inhibitors by Use of Thromboelastography: NCT01561924, F7HAEM-1675. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01561924 .	A1 - Patientenpopulation
991	NCT01562587	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Pharmacokinetics of Single Bolus Dose of NovoSeven® in Paediatric and Adult Patients With Haemophilia A or B in a Non- Bleeding State: NCT01562587, F7HAEM-1503. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01562587 .	A2 - Intervention
992	NCT01563471	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Tolerability of Intravenous Doses of Activated Recombinant Human Factor VII in Healthy Volunteers: NCT01563471, F7LIVER-1465. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01563471 .	A1 - Patientenpopulation
993	NCT01568580	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (GreenGene) in Patients With Hemophilia A: NCT01568580, GC8AIII. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01568580 .	A2 - Intervention
994	NCT01571934	WHO ICTRP, Emory University. Inhibitor Development in Patients With Hemophilia A Undergoing Surgery: NCT01571934, 5K23HL105785;PASs;IRB00046800. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01571934 .	A2 - Intervention
995	NCT01579903	WHO ICTRP, Pfizer. Relative Bioavailability Of Two Formulations Of Moroctocog Alfa (AF-CC): NCT01579903, B1831077. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01579903 .	A2 - Intervention
996	NCT01579955	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors Under Normal Clinical Practice: NCT01579955, F7-1947. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01579955 .	A1 - Patientenpopulation
997	NCT01579968	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors When Undergoing Surgery: NCT01579968, F7-1948. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01579968 .	A1 - Patientenpopulation
998	NCT01580293	WHO ICTRP, Bayer. A Trial Investigating Safety and Efficacy of Treatment With BAY94-9027 in Severe Hemophilia A: NCT01580293, 2011-005210-11;13024. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01580293 .	A2 - Intervention
999	NCT01586936	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Non-Interventional Study of NovoSeven® Used as On-demand Treatment of Bleeds in Patients With Haemophilia A and B With Inhibitors: NCT01586936, F7-1949. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01586936 .	A1 - Patientenpopulation
1000	NCT01589848	WHO ICTRP, Universidad del Azuay. Study on Von Willebrand Disease and Hemophilia in Cuenca, Ecuador: NCT01589848, UAzuay;001. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01589848 .	A2 - Intervention
1001	NCT01599819	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 855	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Dose-Escalation Safety Study: NCT01599819, 2011-002011-28;261101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01599819 .	
1002	NCT01619046	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of GreenGene™ F to Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT01619046, GreenGeneF_P3. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01619046 .	A2 - Intervention
1003	NCT01620801	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. Hemophilia B Gene Therapy With AAV8 Vector: NCT01620801. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01620801 .	A1 - Patientenpopulation
1004	NCT01623960	WHO ICTRP, Turkish Society of Hematology. Quality of Life in Adult Patients With Severe Haemophilia in Turkey: NCT01623960, THD-HAEM-QoL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01623960 .	A2 - Intervention
1005	NCT01626105	WHO ICTRP, Victor J Marder, M.D. Personalized Prediction of Tolerance and Immunogenicity in Hemophilia: NCT01626105, PPTIH No. 1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01626105 .	A2 - Intervention
1006	NCT01631942	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Open Labelled, Multiple Dosing Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of NNC 0172-2021 Administered Subcutaneously to Healthy Male Subjects and Haemophilia Subjects: NCT01631942, 2011-005757-32;U1111-1126-0327;NN7415-3986. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01631942 .	A2 - Intervention
1007	NCT01635933	WHO ICTRP, Alcon Research. A Comparison of AIR OPTIX® COLORS Versus FRESHLOOK® COLORBLENDS: NCT01635933, C-12-005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01635933 .	A1 - Patientenpopulation
1008	NCT01652027	WHO ICTRP, The University of Texas Health Science Center, Houston. Hemophilia Inhibitor Previously Untreated Patient Study: NCT01652027, HSC-MS-11-0202;HSC-MS-11-0202. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01652027 .	A1 - Patientenpopulation
1009	NCT01653639	WHO ICTRP, Bayer. Comparative Pharmacokinetic Study of Two Different Strengths of BAY14-2222: NCT01653639, 2012-001045-40;15495. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01653639 .	A2 - Intervention
1010	NCT01687608	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Open-Label Single Ascending Dose of Adeno-associated Virus Serotype 8 Factor IX Gene Therapy in Adults With Hemophilia B: NCT01687608, AskBio009-101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01687608 .	A1 - Patientenpopulation
1011	NCT01692925	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigation of the Pharmacokinetics of Turoctocog Alfa in Subjects With Haemophilia A: NCT01692925, 2012-001444-21;U1111-1129-1517;NN7008-4015. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01692925 .	A2 - Intervention
1012	NCT01701947	WHO ICTRP, Laboratoire français de Fractionnement et de Biotechnologies. HEMOLEVEN® Expanded Access Program Prevention of Surgical/Postpartum Hemorrhage Severe Inherited Factor XI Deficiency:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT01701947, HM11-1102. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01701947 .	
1013	NCT01704521	WHO ICTRP, Kenneth Sherman. Viral Kinetics in HCV Clearance in Subjects With Hemophilia: NCT01704521, R34HL109334;12053004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01704521 .	A2 - Intervention
1014	NCT01708564	WHO ICTRP, rEVO Biologics. A Phase I Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study of Recombinant Factor VIIa in Adult Patients With Hemophilia A or B: NCT01708564, 2012-002285-13;GTC-FVIIa-005-11. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01708564 .	A2 - Intervention
1015	NCT01712438	WHO ICTRP, Octapharma. Human-cl-rhFVIII in Previously Untreated Patients: NCT01712438, 2012-002554-23;GENA-05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01712438 .	A1 - Patientenpopulation
1016	NCT01721681	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate Bio Product Laboratory Ltd (BPL's) Factor X in the Prophylaxis of Bleeding in Children <12 Years: NCT01721681, 2012-003093-98;Ten 02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01721681 .	A1 - Patientenpopulation
1017	NCT01731600	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT01731600, U1111-1129-6009;2012-001711-23;JapicCTI-132214;NN7088-3885. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01731600 .	A2 - Intervention
1018	NCT01736475	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study Investigating a PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) for Hemophilia A (PROLONG-ATE Study): NCT01736475, 2012-003599-38;261201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01736475 .	A2 - Intervention
1019	NCT01741545	WHO ICTRP, Bristol-Myers Squibb. Safety and Efficacy Study in Subjects With Chronic HCV and Underlying Hemophilia: NCT01741545, 2012-003463-22;AI452-030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01741545 .	A1 - Patientenpopulation
1020	NCT01748201	WHO ICTRP, University of Sao Paulo General Hospital. Viscosupplementation in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT01748201, 0199/11. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01748201 .	A1 - Patientenpopulation
1021	NCT01757405	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Recombinant Factor VIIa BI (rFVIIa BI) Treatment of Acute Bleeding Episodes Per an On-demand Regimen: NCT01757405, 2011-006294-26;021101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01757405 .	A1 - Patientenpopulation
1022	NCT01775618	WHO ICTRP, Bayer. Safety and Efficacy of BAY94-9027 in Previously Treated Male Children With Haemophilia A: NCT01775618, 2012-004434-42;15912. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01775618 .	A2 - Intervention
1023	NCT01779921	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Treatment of Congenital Factor VII Deficiency: NCT01779921, F7HAEM-3578. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779921 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT01779921 .	
1024	NCT01790828	WHO ICTRP, Pfizer. Post Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha® In Subjects With Hemophilia A: NCT01790828, B1831078. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01790828 .	A2 - Intervention
1025	NCT01800435	WHO ICTRP, Oslo University Hospital. A Comparison Study of Bypassing Agent Therapy With and Without Tranexamic Acid in Haemophilia A Patients With Inhibitor: NCT01800435, 2010-022668-11; EudraCTnr. 2010-022668-11. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01800435 .	A1 - Patientenpopulation
1026	NCT01808911	WHO ICTRP, University Hospital, Rouen. Outcome of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab (CREHA Study): NCT01808911, 2011/090/HP. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01808911 .	A1 - Patientenpopulation
1027	NCT01810666	WHO ICTRP, Bayer. Prophylaxis Versus on Demand Treatment for Children With Hemophilia A: NCT01810666, 2014-001362-10;16287. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01810666 .	A2 - Intervention
1028	NCT01811875	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate Treatment in Subjects With Severe Haemophilia A: NCT01811875, 8VWF07. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01811875 .	A2 - Intervention
1029	NCT01817868	WHO ICTRP, Bayer. Comparison of Efficacy, Safety and Costs of Recombinant FVIII Products Between On-demand and Secondary Prophylaxis Groups in Haemophilia A Patients: NCT01817868, KG1210TR;16368. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01817868 .	A2 - Intervention
1030	NCT01830712	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Long-term Assessment of Physical Activity, Range of Motion, and Functional Status Following Elective Orthopedic Surgery in Hemophilia Patients With Inhibitors: NCT01830712, U1111-1114-9206;F7HAEM-3864. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01830712 .	A1 - Patientenpopulation
1031	NCT01856751	WHO ICTRP, Stowarzyszenie Pomocy Chorym na Zakrzepice i Skazy Krwotoczne Thrombus. Use of a TGA and TEM in the Assessment of the Efficacy of Treatment With APCC or rFVIIa: NCT01856751, TGA-TEM. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01856751 .	A1 - Patientenpopulation
1032	NCT01863758	WHO ICTRP, Octapharma. Assess the Safety and Efficacy of Individually Tailored Prophylaxis With Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT01863758, GENA-21. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01863758 .	A2 - Intervention
1033	NCT01882465	WHO ICTRP, Johnson & Johnson Vision Care, Inc. Corneal Staining Associated With Daily Disposable Beauty Contact Lenses: NCT01882465, CR-5360. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01882465 .	A1 - Patientenpopulation
1034	NCT01913405	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Phase 3 Efficacy and Safety Study of BAX 855 in Severe	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia A Patients Undergoing Surgical Procedures: NCT01913405, 261204. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01913405 .	
1035	NCT01921855	WHO ICTRP, Bayer. Study of FVIIa Variant BAY86-6150 (B0189) in Subjects With Moderate or Severe Hemophilia Types A or B With or Without Inhibitors: NCT01921855, 2008-000117-29;13787. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01921855 .	A2 - Intervention
1036	NCT01945593	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Phase 3b Continuation Study of the Safety and Efficacy of Prophylactic BAX 855 in PTPs With Severe Hemophilia A: NCT01945593, 2013-002236-24;261302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01945593 .	A2 - Intervention
1037	NCT01949792	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Investigating the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of rFVIIa in Patients With Haemophilia A or B With or Without Inhibitors: NCT01949792, 2013-000040-26;U1111-1138-2521;NN7777-4086. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT01949792 .	A2 - Intervention
1038	NCT01959555	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Project to Update the Study of Congenital Haemophilia in Spain: NCT01959555, U1111-1136-7052;NOV-HEM-2013-01;HAEM-4076. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959555 .	A2 - Intervention
1039	NCT01959919	WHO ICTRP, Pfizer. Evaluation Of Acceptability And Satisfaction Of Hemophilia Patients Treated With FusENGO: NCT01959919, B1831081. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01959919 .	A2 - Intervention
1040	NCT01965262	WHO ICTRP, Coopervision, Inc. A Clinical Assessment of the Hemacopolymer Daily Disposable Limbal Ring Soft Contact Lens: NCT01965262, CV13-545. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01965262 .	A1 - Patientenpopulation
1041	NCT01968655	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: NCT01968655, OBI-1-301a. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01968655 .	A1 - Patientenpopulation
1042	NCT01988532	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Impact of Pain on Functional Impairment and Quality of Life in Adults With Hemophilia: NCT01988532, U1111-1138-3464;HAEM-4073. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01988532 .	A2 - Intervention
1043	NCT01992549	WHO ICTRP, Octapharma. Study to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment With Human-cl rhFVIII: NCT01992549, GENA-15. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT01992549 .	A2 - Intervention
1044	NCT02018393	WHO ICTRP, Hospital Universitario La Paz. Case-control Pilot Study of the Immune Modulating Effect of FEIBA on Patients With Haemophilia A and Inhibitors: NCT02018393, PI-1405. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02018393 .	A1 - Patientenpopulation
1045	NCT02020369	WHO ICTRP, rEVO Biologics. Phase III Study of	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Coagulation FVIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients With Inhibitors: NCT02020369, RB-FVIIa-006-13. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02020369 .	Patientenpopulation
1046	NCT02027779	WHO ICTRP, Green Cross Corporation. Safety and Efficacy Extension Study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed With Severe Hemophilia A: NCT02027779, GreenGene™ F_E_P3. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02027779 .	A2 - Intervention
1047	NCT02035384	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa During Long-Term Treatment of Severe and Moderately Severe Haemophilia A: NCT02035384. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02035384 .	A2 - Intervention
1048	NCT02035605	WHO ICTRP, Alnylam Pharmaceuticals. A Phase 1 Study of an Investigational Drug, ALN-AT3SC, in Healthy Volunteers and Hemophilia A or B Patients: NCT02035605, ALN-AT3SC-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02035605 .	A1 - Patientenpopulation
1049	NCT02048111	WHO ICTRP, Cangene Corporation. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Subjects With Hemophilia B: NCT02048111, IB1001-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02048111 .	A1 - Patientenpopulation
1050	NCT02049099	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. A Non-interventional Retrospective Study of the Current Treatment Practice in European Haemophilia Care: NCT02049099, Sobi.HAEM89-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02049099 .	A5 - Studientyp
1051	NCT02053792	WHO ICTRP, CSL Behring. A Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX With Albumin (rIX-FP) in Patients With Hemophilia B: NCT02053792, 2012-005489-37; CSL654_3003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02053792 .	A1 - Patientenpopulation
1052	NCT02060305	WHO ICTRP, National Taiwan University Hospital. Intra-articular Bevacizumab for Recurrent Hemarthroses at Target Joints With Chronic Hemophilic Synovitis: NCT02060305, 201305041MINB. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02060305 .	A1 - Patientenpopulation
1053	NCT02061033	WHO ICTRP, Karolinska University Hospital. Global Hemostatic Methods in Hemophilia and Von Willebrand's Disease: NCT02061033, GHMJA2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02061033 .	A1 - Patientenpopulation
1054	NCT02061072	WHO ICTRP, McMaster University. Web-based Application for the Population Pharmacokinetic Service - Phase 1: NCT02061072, 13-351-D. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02061072 .	A2 - Intervention
1055	NCT02078427	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. ADVATE Hemophilia A Outcome Database (AHEAD): NCT02078427, 061001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02078427 .	A2 - Intervention
1056	NCT02084810	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Investigating the Bioequivalence of Eptacog Alfa A 6 mg and	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NovoSeven® in Healthy Male Subjects: NCT02084810, 2013-003163-63;U1111-1145-6620;NN7777-4087. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02084810 .	
1057	NCT02093741	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. ADVATE 2 mL Post-Authorization Safety Surveillance (PASS): NCT02093741, 061101. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02093741 .	A2 - Intervention
1058	NCT02108132	WHO ICTRP, Cairo University. Allogenic Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cell Therapy in Cases of Hemophilia: NCT02108132, SC-HEM. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02108132 .	A2 - Intervention
1059	NCT02116855	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. Individualized Prophylaxis for Severe Hemophilia A Children: NCT02116855, BCH-20140415. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02116855 .	A2 - Intervention
1060	NCT02137850	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia A: NCT02137850, 2013-004025-88;U1111-1148-1897;REec-2014-0898;JapicCTI-142577;NN7088-3908. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02137850 .	A1 - Patientenpopulation
1061	NCT02141074	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of Nonacog Beta Pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients With Haemophilia B: NCT02141074, 2012-004867-38;U1111-1135-9557;JapicCTI-142611;NL53683.091.15;NN7999-3895. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02141074 .	A1 - Patientenpopulation
1062	NCT02165462	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Bilateral Deficit Phenomenon in Patients With Haemophilic Arthropathy: NCT02165462, PROPRIO-HE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02165462 .	A2 - Intervention
1063	NCT02165592	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Assessment of Proprioceptive and Functional Characteristics in Patients With Hemophilia: NCT02165592, UCAM-2;UCAM-2. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02165592 .	A2 - Intervention
1064	NCT02170402	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. China ADVATE PTP Study: NCT02170402, 061301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02170402 .	A2 - Intervention
1065	NCT02172950	WHO ICTRP, CSL Behring. An Open-label Safety and Efficacy Study of Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02172950, 2013-003262-13;CSL627_3001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02172950 .	A2 - Intervention
1066	NCT02190149	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Study of Prophylaxis, ACTivity and Effectiveness (SPACE) in Hemophilia Patients Currently Treated With ADVATE or RIXUBIS: NCT02190149, 061302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02190149 .	A2 - Intervention
1067	NCT02191436	WHO ICTRP, ANA TORRES-ORTUÑO. Adherence to Treatment in Hemophilia: NCT02191436, ADHE;ADHERENCE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02191436 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02191436 .	
1068	NCT02196207	WHO ICTRP, Margaret Ragni. Hemophilia Inhibitor Prevention (INHIBIT) Trial: NCT02196207, PRO14020038. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196207 .	A2 - Intervention
1069	NCT02197611	WHO ICTRP, Universidad de Murcia. Development of a Specific Measure for Assessing Adherence in Adult Patients With Hemophilia: NCT02197611, Haemo-Adhaesione;Haemo Adhaesione. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02197611 .	A2 - Intervention
1070	NCT02198014	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Manual Therapy in Haemophilic Arthropathy of the Knee: NCT02198014, ARTHROPAT;ARTHROPATHY. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02198014 .	A2 - Intervention
1071	NCT02198040	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Physiotherapy in the Haemophilic Arthropathy of the Elbow: NCT02198040, ELBOW;ELBOW. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02198040 .	A2 - Intervention
1072	NCT02198430	WHO ICTRP, Universidad de Murcia. Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophilia: NCT02198430, HOLISTIC;Hemo-HOLISTIC. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02198430 .	A2 - Intervention
1073	NCT02199639	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Transcultural Multidisciplinary Evaluation of Patients With Hemophili: NCT02199639, ibHEro;ibHEro. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02199639 .	A2 - Intervention
1074	NCT02199717	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. An Institutional Pilot Study to Investigate Physical Activity Patterns in Boys With Hemophilia: NCT02199717, 1000039947. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02199717 .	A2 - Intervention
1075	NCT02207218	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. To Investigate Safety and Efficacy of NovoEight® (rFVIII) During Long-term Treatment of Haemophilia A in Japan: NCT02207218, U1111-1144-8212;NN7008-4105. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207218 .	A2 - Intervention
1076	NCT02207894	WHO ICTRP, Haemophilia Centre Rhine Main. A Survey on the Success of Inhibitor Elimination Using Individualized Concentrate Selection and Controlled ITI: NCT02207894, HZRM_ObsITI_2005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02207894 .	A1 - Patientenpopulation
1077	NCT02213250	WHO ICTRP, Pfizer. An Open-Label, Single Dose Pharmacokinetic Study of Benefix (Recombinant Factor IX) in Male Chinese Subjects With Hemophilia B: NCT02213250, 2015-003027-61;B1821048. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02213250 .	A1 - Patientenpopulation
1078	NCT02225483	WHO ICTRP, CancerCare Manitoba. Phenotypic Heterogeneity in Hemophilia A: An Investigation of the Role of Platelet Function: NCT02225483, H2013:304. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02225483 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1079	NCT02229331	WHO ICTRP, Universitaire Ziekenhuizen Leuven. Biomechanical Determinants and Patterns Associated to the Pathophysiological Cascade of Ankle Arthropathy in Children With Haemophilia: Non-invasive In-vivo Measurement of Foot Joints in Children With Haemophilia During Gait: NCT02229331, 3DMKFM_haemo1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02229331 .	A2 - Intervention
1080	NCT02231944	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Severe Haemophilia B Patients: NCT02231944, R9VFSE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02231944 .	A1 - Patientenpopulation
1081	NCT02234323	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. 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, 2013-005512-10;997HA306. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02234323 .	A1 - Patientenpopulation
1082	NCT02241694	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. To Quantify the Range of Main Psychosocial Factors Affecting Patients and Caregivers in Their Daily Lives: NCT02241694, U1111-1147-4202;F7HAEM-4146. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02241694 .	A2 - Intervention
1083	NCT02246868	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Severe Haemophilia A Patients: NCT02246868, 8VWFSE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02246868 .	A2 - Intervention
1084	NCT02246881	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Current Factor VIII Concentrate and Optivate® in Haemophilia A: NCT02246881, 8VWFPK. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02246881 .	A1 - Patientenpopulation
1085	NCT02246894	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Children Under 6 Years of Age With Haemophilia A: NCT02246894, 8VWF05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02246894 .	A2 - Intervention
1086	NCT02250482	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open Study to Investigate the Safety and Efficacy of Optivate® in Haemophilia A Patients Undergoing Surgery: NCT02250482, 8VWF02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02250482 .	A1 - Patientenpopulation
1087	NCT02250560	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Undergoing Major Surgery: NCT02250560, R9VFCIMS. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02250560 .	A1 - Patientenpopulation
1088	NCT02250573	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. An Open-study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Subjects Undergoing Surgery: NCT02250573, R9VFSUR. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02250573 .	A1 - Patientenpopulation
1089	NCT02253693	WHO ICTRP, University of Valencia. Exploratory	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Pilot Study of Physical Activity Monitoring in Adult Patients With Haemophilia A by Means of Accelerometry: NCT02253693, H14-23641. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02253693 .	
1090	NCT02256917	WHO ICTRP, Octapharma. Assess the Efficacy and Safety of Personalized Prophylaxis Human-cl rhFVIII in Patients With Severe Haemophilia A: NCT02256917, GENA-21B. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02256917 .	A2 - Intervention
1091	NCT02263066	WHO ICTRP, Bayer. Retrospective Study in Chinese Pediatric Hemophilia A Patients With rF? Contained Regular Prophylaxis: NCT02263066, 17653. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02263066 .	A5 - Studientyp
1092	NCT02263456	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Compare the Pharmacokinetics and Safety of Replenine®-VF, Replenine® or Other Factor IX in Haemophilia B: NCT02263456, RP9VFPK. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02263456 .	A1 - Patientenpopulation
1093	NCT02263469	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years: NCT02263469, R9VF03. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02263469 .	A1 - Patientenpopulation
1094	NCT02279199	WHO ICTRP, Oregon Health and Science University. Motor Proficiency of People With Bleeding Disorders Using the BOT-2 (TM): NCT02279199, Motor Proficiency & Hemophilia. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02279199 .	A2 - Intervention
1095	NCT02280265	WHO ICTRP, Nanjing Medical University. Efficacy and Safety of ADVATE Standard Prophylaxis to Hemophilia A: NCT02280265, Prophylaxis201407008-1. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02280265 .	A2 - Intervention
1096	NCT02282410	WHO ICTRP, The Affiliated Nanjing Drum Tower Hospital of Nanjing University Medical School. Evaluate Efficacy and Safety of ADVATE in the Standard Prophylaxis Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02282410, 2014-053-01. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02282410 .	A2 - Intervention
1097	NCT02284789	WHO ICTRP, Bayer. Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) Validation: NCT02284789, 17819. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02284789 .	A2 - Intervention
1098	NCT02300519	WHO ICTRP, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Thrombin Generation Numerical Models Validation in Haemophilic Case: NCT02300519, 2014-A01734-43;1408185. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02300519 .	A2 - Intervention
1099	NCT02306694	WHO ICTRP, Oregon Health and Science University. Prospective Biomarkers of Bone Metabolism in Hemophilia A: NCT02306694, e11104;e11104. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02306694 .	A2 - Intervention
1100	NCT02319070	WHO ICTRP, Bayer. 2-cohort Study of Adult Patients With Severe Hemophilia A in Greece: NCT02319070, KG1411GR;17493. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319070 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02319070 .	
1101	NCT02324517	WHO ICTRP, Sheba Medical Center. Ex Vivo Laboratory Assays Application for Therapy Tailoring in Patients With Severe Bleeding Disorders: NCT02324517, SHEBA-09-7563-GK-CTIL. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02324517 .	A2 - Intervention
1102	NCT02336178	WHO ICTRP, Pfizer. Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China: NCT02336178, 2016-000765-22;B1821052. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02336178 .	A1 - Patientenpopulation
1103	NCT02362581	WHO ICTRP, Chulalongkorn University. Comparison of Prophylaxis and On-demand Treatment in Children With Moderate to Severe Hemophilia A: NCT02362581, 3125055. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02362581 .	A2 - Intervention
1104	NCT02380222	WHO ICTRP, Adelphi Values LLC. Patient-Reported Outcome Questionnaire for Systemic Mastocytosis: NCT02380222, BL7064A. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02380222 .	A1 - Patientenpopulation
1105	NCT02389205	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. The Effect of Functional Activities and Balance Ability With Taping in Subjects of Hemophilia: NCT02389205, TSGH-105-165. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02389205 .	A2 - Intervention
1106	NCT02392156	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Fc factOrs and Real-World hemophiliA Patient-Reported Outcomes: NCT02392156, 997HA401. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02392156 .	A2 - Intervention
1107	NCT02396342	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. Trial of AAV5-hFIX in Severe or Moderately Severe Hemophilia B: NCT02396342, CT-AMT-060-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02396342 .	A1 - Patientenpopulation
1108	NCT02396862	WHO ICTRP, Bayer. Patient Functioning and Well-being, Economic, and Clinical Impact of Hemophilia A and Its Treatment: NCT02396862, KG1301;17285. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02396862 .	A2 - Intervention
1109	NCT02402829	WHO ICTRP, Children's Mercy Hospital Kansas City. A Study Comparing Factor Level and Inhibitor Titer Testing Results Drawn From Central Venous Lines and Venipuncture: NCT02402829, 14040182. URL: http://clinicaltrials.gov/show/NCT02402829 .	A2 - Intervention
1110	NCT02418793	WHO ICTRP, Opko Biologics. A Study of a Long-Acting r-Factor 7a (Factor VIIa) in Adult Men With Hemophilia A or B: NCT02418793, CP-5-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02418793 .	A2 - Intervention
1111	NCT02433782	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Myofascial Therapy in Patients With Hemophilic Arthropathy: NCT02433782, He-Fascial. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02433782 .	A1 - Patientenpopulation
1112	NCT02439710	WHO ICTRP, McMaster University. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 2: NCT02439710, HIREB-15-260D. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02439710 .	A2 - Intervention
1113	NCT02448680	WHO ICTRP, LFB USA, Inc. A Phase III Study on	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa: NCT02448680, LFB-FVIIa-007-14. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02448680 .	Patientenpopulation
1114	NCT02453542	WHO ICTRP, Karolinska Institutet. Global Haemostatic Methods Following Administration of Bypassing Agents to Patients With Haemophilia With Inhibitors: NCT02453542, 202100-2973. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02453542 .	A1 - Patientenpopulation
1115	NCT02461992	WHO ICTRP, Pfizer. Study of PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Male Chinese Subjects With Hemophilia A: NCT02461992, 2015-003685-88;B1831082. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02461992 .	A2 - Intervention
1116	NCT02470871	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of the Pharmacokinetics and Safety of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) in Patients With Congenital Factor VII Deficiency: NCT02470871, 2014-002982-32;CSL689_1002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02470871 .	A1 - Patientenpopulation
1117	NCT02476942	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Prospective Study to Collect High-Quality Documentation of Bleeds, Health-Related Quality of Life (HRQoL), and Safety Outcomes in Patients With Hemophilia A Treated With Standard-of-Care Treatment: NCT02476942, BH29768. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02476942 .	A7 - Publikationstyp
1118	NCT02479087	WHO ICTRP, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. Safety/Efficacy Study to Assess Whether FVIII/VWF Concentrate Can Induce Immune Tolerance in Haemophilia A Patients: NCT02479087, FCG-CNS-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02479087 .	A1 - Patientenpopulation
1119	NCT02483208	WHO ICTRP, Bayer. Single Dose Study in Subjects With Severe Hemophilia A Comparing Pharmacokinetic Parameters for BAY81-8973 and Advate: NCT02483208, 2014-005173-36;17608. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02483208 .	A2 - Intervention
1120	NCT02484092	WHO ICTRP, Pfizer. A Gene Therapy Study for Hemophilia B: NCT02484092, SPK-9001-101;C0371005. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484092 .	A1 - Patientenpopulation
1121	NCT02484586	WHO ICTRP, Brien Holden Vision. Dispensing Study to Assess the Visual Performance of Optimised Prototype Contact Lenses: NCT02484586, CRTC2014-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484586 .	A1 - Patientenpopulation
1122	NCT02484638	WHO ICTRP, CSL Behring. Study of Recombinant Factor VIIa Fusion Protein (rVIIa-FP, CSL689) for On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Hemophilia A or B With Inhibitors: NCT02484638, 2012-001309-26;CSL689_2001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02484638 .	A1 - Patientenpopulation
1123	NCT02490787	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Trial Investigating Safety, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Concizumab Administered Subcutaneously to	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Haemophilia A Subjects: NCT02490787, 2014-003793-16;U1111-1161-1501;NL53826.018.15;NN7415-4159. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02490787 .	
1124	NCT02492984	WHO ICTRP, Pfizer. PF-05208756, Moroctocog Alfa (AF-CC), Xyntha For Hemophilia A: NCT02492984, 2015-005040-33;B1831083. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02492984 .	A2 - Intervention
1125	NCT02502149	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. Pharmacokinetics and Safety of rFVIIIc Manufactured at 15,000 L (15K) Scale: NCT02502149, 2014-003895-21;997HA309. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02502149 .	A2 - Intervention
1126	NCT02506023	WHO ICTRP, Emory University. Characterization of Laboratory Response to DDAVP in Adult Hemophilia A Carriers: NCT02506023, IRB00080329. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02506023 .	A2 - Intervention
1127	NCT02512211	WHO ICTRP, Universidad Católica San Antonio de Murcia. Validation of Questionnaires HAL and HEP: NCT02512211, VALIDATION;VALIDATION;VALIDATION;VALIDATION. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02512211 .	A2 - Intervention
1128	NCT02512250	WHO ICTRP, Swiss Hemophilia Network. Swiss Hemophilia Registry: NCT02512250, 2014-0667. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02512250 .	A2 - Intervention
1129	NCT02528968	WHO ICTRP, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. National Study of a Pharmacokinetic-Focused Educational Package for Patients With Severe Haemophilia A: NCT02528968, 2015-MED-13. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02528968 .	A2 - Intervention
1130	NCT02540187	WHO ICTRP, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Tissue Factor Pathway Inhibitor (TFPI) and Haemorrhagic Manifestations in Haemophilia A and B Patients: NCT02540187, 1108164. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02540187 .	A2 - Intervention
1131	NCT02541942	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Pharmacogenetic Testing of Saliva Samples From Patients With Five or More Exposure Days to rFVIIa Analogue in the Adept™2 Trial: NCT02541942, 2015-001919-13;U1111-1169-6103;NN1731-4214. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02541942 .	A2 - Intervention
1132	NCT02546622	WHO ICTRP, American Thrombosis and Hemostasis Network. ATHN 2: Factor Switching Study: NCT02546622. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02546622 .	A2 - Intervention
1133	NCT02548143	WHO ICTRP, LFB USA, Inc. LR769 in Congenital Hemophilia Patients With Inhibitors Undergoing Elective Surgery or Invasive Procedures: NCT02548143, LFB-FVIIa-008-14. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02548143 .	A1 - Patientenpopulation
1134	NCT02554526	WHO ICTRP, Nara Medical University. Basic Study of Combination Therapy Based on APCC-induced FVIII Activation in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT02554526, J150100036. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02554526 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02554526 .	
1135	NCT02568202	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Bridging Hemophilia B Experiences, Results and Opportunities Into Solutions (B-HERO-S): NCT02568202, U1111-1171-8168;HAEM-4268. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02568202 .	A1 - Patientenpopulation
1136	NCT02569359	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. Efficacy and Safety of Shea Nut Oil in Hemophilic Arthropathy: NCT02569359, 1-104-05-041. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02569359 .	A1 - Patientenpopulation
1137	NCT02576795	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients: NCT02576795, 2014-003880-38;BMN270-201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02576795 .	A1 - Patientenpopulation
1138	NCT02581735	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Effectiveness of the uPatient Platform in Prophylactic Treatment in Hemophilia: NCT02581735, uPatient;uPatient. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02581735 .	A2 - Intervention
1139	NCT02581969	WHO ICTRP, Bayer. Extension at 10 Years of the: "Observational Study Evaluating Efficacy and Costs of Secondary Prophylaxis vs On-demand Therapy With Kogenate Bayer in Patients With Severe Haemophilia A.": NCT02581969, 18251. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02581969 .	A2 - Intervention
1140	NCT02582060	WHO ICTRP, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Prophylaxis Using Thromboelastography: NCT02582060, 14-00030. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582060 .	A2 - Intervention
1141	NCT02582450	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Validation of a Specific Measure for Assessment of Compliance With Treatment in Patients With Hemophilia: NCT02582450, Veritas-Validation. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02582450 .	A2 - Intervention
1142	NCT02585635	WHO ICTRP, Neuroscience Research Australia. Risk Models to Optimise Prophylaxis Schedules in Children With Haemophilia: NCT02585635, H15-263263. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585635 .	A2 - Intervention
1143	NCT02585960	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 855 PK-guided Dosing: NCT02585960, 2014-005477-37;261303. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02585960 .	A2 - Intervention
1144	NCT02586012	WHO ICTRP, Craig Seaman. Weight-based Dosing in Hemophilia A: NCT02586012, PRO15010061. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02586012 .	A2 - Intervention
1145	NCT02601170	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. Platelet-Rich Plasma Intra-Articular Injection in Treating Hemophilic Arthropathy: NCT02601170, 2-102-05-019. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02601170 .	A1 - Patientenpopulation
1146	NCT02610127	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Post-Marketing Non-Interventional Safety Evaluation of Obizur in the Treatment of Bleeding Episodes for Patients With Acquired Hemophilia A:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		NCT02610127, 241302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02610127 .	
1147	NCT02615691	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 855 Previously Untreated Patient (PUP): NCT02615691, 261203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02615691 .	A1 - Patientenpopulation
1148	NCT02618915	WHO ICTRP, Dimension Therapeutics. Safety and Dose Finding Study of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02618915, 101HEMB01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02618915 .	A1 - Patientenpopulation
1149	NCT02622646	WHO ICTRP, Hospital Universitario La Fe. Personalized Prophylactic Treatment With Advate® in Severe or Moderate Haemophilia A Patients: NCT02622646, HUF-OCT-2015-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02622646 .	A2 - Intervention
1150	NCT02634424	WHO ICTRP, Assistance Publique - Hôpitaux de Paris. PK Driven Prophylaxis for Hemophilia A: NCT02634424, P140701. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634424 .	A2 - Intervention
1151	NCT02634723	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Retrospective Chart Review to Evaluate Safety and Tolerability of ADVATE Among Previously Untreated Patients in China With Moderate to Severe Hemophilia A: NCT02634723, 061501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634723 .	A1 - Patientenpopulation
1152	NCT02634918	WHO ICTRP, Northwell Health. Ultrasonography in Hemophilic Joint Disease and Serum Markers: NCT02634918, #15-145. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02634918 .	A2 - Intervention
1153	NCT02674997	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. GAS-Hem Feasibility Study: NCT02674997, 001501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02674997 .	A2 - Intervention
1154	NCT02695160	WHO ICTRP, Sangamo Therapeutics. Ascending Dose Study of Genome Editing by Zinc Finger Nuclease Therapeutic SB-FIX in Subjects With Severe Hemophilia B: NCT02695160. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02695160 .	A1 - Patientenpopulation
1155	NCT02697370	WHO ICTRP, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust. Efficacy and Cost Effectiveness of Pharmacokinetic Dosing in Haemophilia A: NCT02697370, 12/SC/0363. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02697370 .	A2 - Intervention
1156	NCT02716194	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 826 Dose-Escalation Safety Study: NCT02716194, 2015-004079-60;291501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02716194 .	A2 - Intervention
1157	NCT02718677	WHO ICTRP, Pfizer. Efficacy & Safety of REFACTO AF in Prophylaxis Treatment: NCT02718677, B1831088. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02718677 .	A2 - Intervention
1158	NCT02726139	WHO ICTRP, Boston VA Research Institute, Inc. Improved Factor VIII Inhibitor Evaluation: NCT02726139, BVARI_GG_2016_1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02726139 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1159	NCT02727647	WHO ICTRP, Chulalongkorn University. Comparison of Different Prophylaxis Regimens for Moderate to Severe Hemophilia A Pediatric Patients: NCT02727647, 3125056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02727647 .	A2 - Intervention
1160	NCT02740413	WHO ICTRP, Pfizer. Treatment Patterns And Outcomes In Patients Treated With Benefix Or Refacto/Refacto AF - A Swedish Cohort Study: NCT02740413, B1821054. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02740413 .	A2 - Intervention
1161	NCT02750085	WHO ICTRP, Victor Blanchette. Evaluation of a Simple Pharmacokinetic Tool (myPKFiT™) to Guide Personalized Factor VIII Dosing in Patients With Hemophilia: NCT02750085, myPKFiT™ Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02750085 .	A2 - Intervention
1162	NCT02764489	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. FEIBA Reconstitution Volume Reduction and Faster Infusion Study (FEIBA STAR): NCT02764489. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02764489 .	A1 - Patientenpopulation
1163	NCT02776826	WHO ICTRP, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry Pilot Study: NCT02776826, WBDR Pilot Phase. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02776826 .	A2 - Intervention
1164	NCT02781766	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. TGA (Thrombin Generation Assay) and Prophylaxis in Haemophilia: NCT02781766, 2012-765. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02781766 .	A2 - Intervention
1165	NCT02785718	WHO ICTRP, Hospices Civils de Lyon. The Proteins of the Contact Activation System: NCT02785718, 2012.785. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02785718 .	A1 - Patientenpopulation
1166	NCT02796222	WHO ICTRP, University of British Columbia. Factor Product Utilization and Health Outcomes in Patients With Hemophilia: NCT02796222, CAN-FAB-15-10911. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02796222 .	A2 - Intervention
1167	NCT02800941	WHO ICTRP, Centre Hospitalier Universitaire de Saint Etienne. Bleeding Frequency Under Anticoagulant Treatment in Pulmonary Hypertension: NCT02800941. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02800941 .	A1 - Patientenpopulation
1168	NCT02803502	WHO ICTRP, Brugmann University Hospital. Does the Thrombin Generation Test Performed During the Pharmacokinetic Profile of the Substitutive Factor VIII Bring Benefits to the Personalized Treatment of Pediatric Patients and Adult Hemophilia A Patients Under Prophylaxis?: NCT02803502, CHUB-PK TGT. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02803502 .	A2 - Intervention
1169	NCT02807753	WHO ICTRP, University of Miami. The Hemophilia Ultrasound Project: NCT02807753, 20151156. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02807753 .	A2 - Intervention
1170	NCT02825667	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Effectiveness of the Myofascial Therapy in the Hemophilic Arthropathy of Ankle: NCT02825667, AnHe-Fascial. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825667 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825667 .	
1171	NCT02825706	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Educational Physiotherapy in Haemophilia: NCT02825706, EducationalPhys. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02825706 .	A2 - Intervention
1172	NCT02830477	WHO ICTRP, Bayer. Study Evaluating "Real World" Treatment Pattern in Previously Treated Hemophilia A Patients Receiving KOVALTRY (Octocog Alfa) for Routine Prophylaxis: NCT02830477, KV1601;18559. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02830477 .	A2 - Intervention
1173	NCT02834130	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Input of a Multidisciplinary Device to Accompany the Announce of Diagnosis for Young Children With Serious Constitutional Hemorrhagic Disease and Their Families: NCT02834130, 2014-A00367-40;2014-05. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02834130 .	A1 - Patientenpopulation
1174	NCT02851082	WHO ICTRP, University Hospital, Toulouse. Could Physical Activity Help to Counteract the Blood Haemophilia Disturbance? A Pilot Study: NCT02851082, 15 7674 03. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02851082 .	A2 - Intervention
1175	NCT02866526	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Determinants and Consequences of the Transition to Adulthood Among Adolescents With Haemophilia: NCT02866526, 2016-30. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02866526 .	A2 - Intervention
1176	NCT02870114	WHO ICTRP, University of Minho. National Survey of People With Haemophilia in Portugal: NCT02870114, 520101.ID1825. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02870114 .	A2 - Intervention
1177	NCT02870452	WHO ICTRP, University of Minho. Effectiveness of Psychological Interventions in Haemophilia: NCT02870452, RCT520101.ID1825. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02870452 .	A2 - Intervention
1178	NCT02888223	WHO ICTRP, Sinocelltech Ltd. Pharmacokinetic Study of SCT800 in Previously Treated Patients With Hemophilia A: NCT02888223, SCT800HA1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02888223 .	A2 - Intervention
1179	NCT02895945	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. BAX 802 in CHA With Inhibitors: NCT02895945, 2015-005521-39;241502. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02895945 .	A1 - Patientenpopulation
1180	NCT02908243	WHO ICTRP, Taiwan Society of Thrombosis and Hemostasis. Outcomes of Prophylaxis and On-demand Treatment for Severe Hemophiliacs and Collection of Baseline Data in Hemophiliacs in Taiwan: NCT02908243, 141115. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02908243 .	A2 - Intervention
1181	NCT02911233	WHO ICTRP, University Hospital, Caen. Evaluation of Clot Stability Induced by Solulin: Evaluation of New Solulin Mutants Lacking Protein C Activation Capacity: NCT02911233, 13-136. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02911233 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1182	NCT02912143	WHO ICTRP, Ludwig-Maximilians - University of Munich. German Pediatric Hemophilia Research Database: NCT02912143, DRKS00011101;GEPHARD. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02912143 .	A2 - Intervention
1183	NCT02919800	WHO ICTRP, Opko Biologics. A Single-dose, Dose-escalation Study of a Long-acting MOD-5014 in Healthy Adult Male: NCT02919800, CP-5-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02919800 .	A1 - Patientenpopulation
1184	NCT02921945	WHO ICTRP, Sinocelltech Ltd. Efficacy and Safety Study of SCT800 for On-demand Treatment With in Patients With Hemophilia A: NCT02921945, SCT800HA3;SCT800HA3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02921945 .	A2 - Intervention
1185	NCT02922231	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Post-Marketing Surveillance (Usage Results Study) of RIXUBIS in Adult and Pediatric Patients With Haemophilia B in South Korea: NCT02922231, 251501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02922231 .	A1 - Patientenpopulation
1186	NCT02930317	WHO ICTRP, Jiangsu Chia-tai Tianqing Pharmaceutical Co.,Ltd. Evaluate Efficacy and Safety of Recombinant Factor VIII (rFVIII)Treatment of Severe or Moderately Severe Hemophilia A: NCT02930317, CTTQ-NXBYZ;CTTQ-NXBYZ. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02930317 .	A1 - Patientenpopulation
1187	NCT02937831	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. RIXUBIS Drug Use-Result Survey (Japan): NCT02937831, 251601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02937831 .	A1 - Patientenpopulation
1188	NCT02938156	WHO ICTRP, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. UK - EHL Outcomes Registry: NCT02938156, RFH/9782. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938156 .	A2 - Intervention
1189	NCT02938585	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of Turoctocog Alfa for Prophylaxis and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Chinese Patients With Haemophilia A: NCT02938585, U1111-1150-0765;CTR20160811;2013-004791-35;NN7008-4028. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02938585 .	A2 - Intervention
1190	NCT02941354	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Evaluating the Pharmacokinetics of NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Relation to BMI in Subjects With Haemophilia A: NCT02941354, 2015-004379-56;U1111-1175-1191;NN7008-4239. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941354 .	A2 - Intervention
1191	NCT02941783	WHO ICTRP, Bayer. Drug Use Investigation of Kovaltry in Hemophilia A Patients: NCT02941783, 2015/01011;18706. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02941783 .	A2 - Intervention
1192	NCT02954575	WHO ICTRP, Octapharma. Clinical Study to Investigate the PK, Efficacy, and Safety of Wilate in Patients With Severe Hemophilia A: NCT02954575, WIL-27. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02954575 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1193	NCT02962765	WHO ICTRP, Octapharma. Non-interventional Post-authorisation Study to Document the Immunogenicity, Safety, and Efficacy of NUWIQ: NCT02962765, GENA-99. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02962765 .	A2 - Intervention
1194	NCT02971930	WHO ICTRP, Bayer. Exit Interviews to Assess Impact of Infusion Frequency in Hemophilia A: NCT02971930, 19144. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02971930 .	A2 - Intervention
1195	NCT02971969	WHO ICTRP, Ultragenyx Pharmaceutical Inc. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of DTX101 (AAVrh10FIX) in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: NCT02971969, 101HEMB02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02971969 .	A1 - Patientenpopulation
1196	NCT02974855	WHO ICTRP, Pfizer. PF-06741086 Multiple Dose Study in Severe Hemophilia: NCT02974855. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02974855 .	A2 - Intervention
1197	NCT02976753	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Effectiveness of Elocta Compared to Conventional Factor Products: NCT02976753, Sobi.Elocta-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02976753 .	A2 - Intervention
1198	NCT02979119	WHO ICTRP, PedNet Haemophilia Research Foundation. The European Paediatric Network for Haemophilia Management (PedNet Registry): NCT02979119, Version 5.1 June 2014. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02979119 .	A2 - Intervention
1199	NCT02996942	WHO ICTRP, Lund University. Key Aspects of Medical Practice in Patients With Haemophilia A: NCT02996942, 2012/118. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02996942 .	A2 - Intervention
1200	NCT02999308	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. A Clinical Phenotype Based Individualized Prophylaxis in Chinese Hemophilia A Children: NCT02999308, CHIPS. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT02999308 .	A2 - Intervention
1201	NCT03001830	WHO ICTRP, University College, London. Gene Therapy for Haemophilia A: NCT03001830, 2016-000925-38;MR/L013185/1;UCL 13/0076. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03001830 .	A2 - Intervention
1202	NCT03002480	WHO ICTRP, Children's Hospital Los Angeles. Individualizing Hemophilia Bypassing Agent Therapy Utilizing Thromboelastography: NCT03002480, 16-00501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03002480 .	A1 - Patientenpopulation
1203	NCT03003533	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. A Gene Transfer Study for Hemophilia A: NCT03003533. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03003533 .	A2 - Intervention
1204	NCT03006965	WHO ICTRP, Spanish Society of Thrombosis and Haemostasis. Pharmacokinetic Characterization of the Hemophilia A Population in Spain Using myPKFiT®: NCT03006965, STH-OCT-2016-01;PK HemoA-SP. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03006965 .	A2 - Intervention
1205	NCT03009591	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Fascial Therapy in Elbow Hemophilic Arthropathy: NCT03009591, HeL-Fascial. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009591 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03009591 .	
1206	NCT03034044	WHO ICTRP, Pfizer. Post-Marketing Surveillance To Observe Safety And Efficacy Of Xyntha Solofuse Prefilled Syringe: NCT03034044, B1831086. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03034044 .	A1 - Patientenpopulation
1207	NCT03054389	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Non-Interventional Study to Capture the Patient Experience on Gene Therapy for Hemophilia Within the AskBio009-101 Study Through Patient and Investigator Interviews: NCT03054389, 001601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03054389 .	A1 - Patientenpopulation
1208	NCT03054662	WHO ICTRP, Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Non Substitutive Strategies to Improve Haemophilia Care in Developing Countries. Experience in Ivory Coast: NCT03054662, 002/MSHP/CNER-kp. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03054662 .	A2 - Intervention
1209	NCT03055611	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Usage and Effectiveness of Elocta and Alprolix in Patients With Haemophilia A or B: NCT03055611, Sobi.HAEM89-002. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03055611 .	A2 - Intervention
1210	NCT03061201	WHO ICTRP, Sangamo Therapeutics. Dose-Ranging Study of Recombinant AAV2/6 Human Factor 8 Gene Therapy SB-525 in Subjects With Severe Hemophilia A: NCT03061201, SB-525-1603. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03061201 .	A2 - Intervention
1211	NCT03075670	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Comparing Nonacog Beta Pegol (N9-GP) and ALPROLIX® in Patients With Haemophilia B: NCT03075670. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03075670 .	A1 - Patientenpopulation
1212	NCT03079063	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed Co. Study Comparing the Pharmacokinetic of Biosimilar Eptacog Alfa With Novoseven®, in Patients With Congenital Factor VII Deficiency: NCT03079063, UGA2014-02. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03079063 .	A1 - Patientenpopulation
1213	NCT03091751	WHO ICTRP, Grifols Biologicals Inc. Efficacy and Safety of AlphaNine Versus BeneFIX in Patients With Severe Hereditary Haemophilia B: NCT03091751, IG-404-1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03091751 .	A1 - Patientenpopulation
1214	NCT03093480	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. 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. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03093480 .	A1 - Patientenpopulation
1215	NCT03095287	WHO ICTRP, Grifols Therapeutics LLC. Alphanate in Immune Tolerance Induction Therapy: NCT03095287, GBI1406. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03095287 .	A1 - Patientenpopulation
1216	NCT03103542	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. Study of rFVIII Fc for ITI in Haemophilia A Patients With Inhibitors Who Have Failed Previous ITI Therapies: NCT03103542, 2017-000065-73;Sobi.Elocta-003.	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03103542 .	
1217	NCT03136003	WHO ICTRP, The Hospital for Sick Children. DDAVP vs. Exercise in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03136003, 1000054948. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03136003 .	A2 - Intervention
1218	NCT03154437	WHO ICTRP, Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437 .	A1 - Patientenpopulation
1219	NCT03157154	WHO ICTRP, Nantes University Hospital. Bleeding Risk Evaluation in Haemophilia Patients Under Antiplatelet Therapies: NCT03157154, RC17_0150. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03157154 .	A2 - Intervention
1220	NCT03159663	WHO ICTRP, Assiut University. Assessment of Quality of Life in Hemophiliac Patients: NCT03159663, Assiut1987. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03159663 .	A2 - Intervention
1221	NCT03161626	WHO ICTRP, Bio Products Laboratory. Registry Study of COAGADEX® Patients With Moderate or Severe Hereditary Factor X Deficiency Undergoing Major Surgery: NCT03161626, Ten06. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03161626 .	A1 - Patientenpopulation
1222	NCT03168685	WHO ICTRP, Healthcare Innovation Technology Lab. Hemophilia Mobile App Usability Pilot: NCT03168685, Pro00021564. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03168685 .	A2 - Intervention
1223	NCT03169972	WHO ICTRP, Shire. ADYNOVATE Drug Use-Results Survey: NCT03169972, 261601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03169972 .	A2 - Intervention
1224	NCT03179748	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Study Investigating Novoeight®/NovoEight® (Turoctocog Alfa) in Mexican Haemophilia A Patients: NCT03179748, U1111-1171-9845;NN7008-4253. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03179748 .	A2 - Intervention
1225	NCT03184025	WHO ICTRP, Neslihan Tekçe. Effect of Surface Sealant Application on Clinical Performance Occlusal Restorations: NCT03184025, 2014/239. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03184025 .	A1 - Patientenpopulation
1226	NCT03185897	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Global Epidemiologic Study of Preexisting Immunity to AAV in Adults With Severe Hemophilia: NCT03185897, 201601. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03185897 .	A2 - Intervention
1227	NCT03186677	WHO ICTRP, ISU Abxis Co., Ltd. Dose-escalation Study to Investigate the Safety, PK, and PD of ISU304/CB2679d in Hemophilia B Patients: NCT03186677, ISU304-001/CB2679d. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03186677 .	A1 - Patientenpopulation
1228	NCT03188913	WHO ICTRP, Hospital Universitari Vall d'Hebron Research Institute. Factor XIII in Major Burns Coagulation: NCT03188913, PR(ATR)341/2016. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03188913 .	A1 - Patientenpopulation
1229	NCT03191799	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT03191799. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799 .	
1230	NCT03196297	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients With Severe Haemophilia A Without Inhibitors: NCT03196297, U1111-1179-3872;2016-000614-29;JapicCTI-173682;NN7415-4255. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03196297 .	A2 - Intervention
1231	NCT03199794	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice: NCT03199794, 241501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03199794 .	A1 - Patientenpopulation
1232	NCT03204539	WHO ICTRP, University of California, Davis. INDividualized ITI Based on Fviii(ATE) Protection by VWF: NCT03204539, 988465. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03204539 .	A1 - Patientenpopulation
1233	NCT03205163	WHO ICTRP, Bioverativ Therapeutics Inc. A Safety, Tolerability, and Pharmacokinetics Study of a Single Intravenous Injection of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc - Von Willebrand Factor - XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTEN) (BIVV001) in Previously Treated Adults With Severe Hemophilia A (EXTEN-A): NCT03205163. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03205163 .	A2 - Intervention
1234	NCT03217032	WHO ICTRP, Shenzhen Geno-Immune Medical Institute. Gene Modified Stem Cells for Hemophilia A and B: NCT03217032, GIMI-IRB-17007. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03217032 .	A2 - Intervention
1235	NCT03237273	WHO ICTRP, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust. HEAD-US SCORING SYSTEM: Assessment of the Real-world Impact of Ultrasound: NCT03237273, 63143. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03237273 .	A2 - Intervention
1236	NCT03248141	WHO ICTRP, Pfizer. Understanding Hemophilia A and B Drug Dosage Administration Patterns: NCT03248141, HEMOBAFS;B1821056. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03248141 .	A2 - Intervention
1237	NCT03264014	WHO ICTRP, University of Pretoria. Combining Registry Data in Haemophilia: TARGET H: NCT03264014, UP TARGET H. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03264014 .	A2 - Intervention
1238	NCT03272568	WHO ICTRP, Emory University. Extended Half Life Factor (EHF) Products For Heavy Menstrual Bleeding in Hemophilia Carriers: NCT03272568, IRB00095067. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03272568 .	A1 - Patientenpopulation
1239	NCT03276130	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. Management of Health-Related QoL Impairment, Including Pain, Depression and Anxiety, in People With Haemophilia A and B: NCT03276130, Sobi.HAEM89-003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03276130 .	A2 - Intervention
1240	NCT03286153	WHO ICTRP, Bloodworks. Comparison of Ideal vs.	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Actual Weight Base Factor Dosing: NCT03286153, BDC Ideal Body Weight Dosing. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03286153 .	
1241	NCT03287999	WHO ICTRP, Royal Free Hospital NHS Foundation Trust. Inter Individual Variability in Initiation Pathway Activation and Regulation and Phenotypic Heterogeneity in Patients With Haemophilia A and B: NCT03287999, 11296. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03287999 .	A2 - Intervention
1242	NCT03299699	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Quality of Life and Adjustment Among Siblings of Children and Adolescents With Severe Hemophilia: NCT03299699, 2017-06. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03299699 .	A2 - Intervention
1243	NCT03301376	WHO ICTRP, Assistance Publique Hopitaux De Marseille. Occupational Integration of Adults With Severe Haemophilia in France: a Study Based on the FranceCoag Cohort: NCT03301376, 2016-51. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03301376 .	A2 - Intervention
1244	NCT03307980	WHO ICTRP, Pfizer. Long-term Safety and Efficacy Study of SPK-9001 in Individuals With Hemophilia B: NCT03307980, SPK-9001-LTFU-101;C0371003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03307980 .	A1 - Patientenpopulation
1245	NCT03313531	WHO ICTRP, Lund University. Evaluation of a Standardized Protocol for Thrombin Generation Assay: NCT03313531, TGA1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03313531 .	A2 - Intervention
1246	NCT03315455	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Efficizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455 .	A2 - Intervention
1247	NCT03327779	WHO ICTRP, World Federation of Hemophilia. World Bleeding Disorders Registry: NCT03327779, WBDR. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03327779 .	A2 - Intervention
1248	NCT03344003	WHO ICTRP, Octapharma. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate: NCT03344003, WIL-26. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03344003 .	A1 - Patientenpopulation
1249	NCT03358836	WHO ICTRP, Bloodworks. Joint Health Study: NCT03358836, Joint Health Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03358836 .	A1 - Patientenpopulation
1250	NCT03360149	WHO ICTRP, University Hospital, Brest. Health Practice of Hemophilia Patient Care During Pregnancy, Delivery and Newborn Children: NCT03360149, ECHANGE. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03360149 .	A1 - Patientenpopulation
1251	NCT03361137	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Study of Efficizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137 .	A1 - Patientenpopulation
1252	NCT03363321	WHO ICTRP, Pfizer. PF-06741086 Long-term Treatment in Severe Hemophilia: NCT03363321, 2017-001255-31;B7841003. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03363321 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03363321 .	
1253	NCT03364998	WHO ICTRP, Bayer. BAY94-9027 PK Study Comparing to Another Long Acting Product: NCT03364998. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03364998 .	A2 - Intervention
1254	NCT03369444	WHO ICTRP, University College, London. A Factor IX Gene Therapy Study (FIX-GT): NCT03369444, UCL/15/0552. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03369444 .	A1 - Patientenpopulation
1255	NCT03370172	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. Safety and Dose Escalation Study of an Adeno-Associated Viral Vector for Gene Transfer in Hemophilia A Subjects: NCT03370172, 2015-005576-22;201501. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370172 .	A2 - Intervention
1256	NCT03370913	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients: NCT03370913, 2017-003215-19;BMN 270-301. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03370913 .	A2 - Intervention
1257	NCT03372993	WHO ICTRP, AryoGen Pharmed Co. Prospective, Non-interventional Study to Evaluate Immunogenicity of AryoSeven: NCT03372993, ARY2016-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03372993 .	A1 - Patientenpopulation
1258	NCT03376516	WHO ICTRP, Octapharma. Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated Paediatric Patients With Severe Haemophilia A: NCT03376516, WIL-30. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03376516 .	A2 - Intervention
1259	NCT03379974	WHO ICTRP, Nationwide Children's Hospital. Exercise Versus DDAVP in Patients With Mild Hemophilia A: NCT03379974, IRB17-00290. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03379974 .	A2 - Intervention
1260	NCT03380780	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780 .	A1 - Patientenpopulation
1261	NCT03384277	WHO ICTRP, Zhang Lei. Trial of Acquired Haemophilia With Steroid Combined With Cyclophosphamide Versus Steroid Combined With Rituximab: NCT03384277, IHBDH-IIT2017006. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03384277 .	A1 - Patientenpopulation
1262	NCT03392974	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec in Hemophilia A Patients at a Dose of 4E13 vg/kg: NCT03392974, 2017-003573-34;BMN 270-302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03392974 .	A2 - Intervention
1263	NCT03399149	WHO ICTRP, University Hospital, Grenoble. Systematic Evaluation by an Intensivist of Hematological Malignancy Patients Presenting With Acute Respiratory or Hemodynamic Failure: NCT03399149, 2017-A00411-52;CARE HEMA (38RC16.238). URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399149 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://clinicaltrials.gov/show/NCT03399149 .	
1264	NCT03405337	WHO ICTRP, Bayer. Evaluation of Patient and Physician Reported Reasons for Switching Factor VIII Replacement Therapies: NCT03405337, 19529. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03405337 .	A2 - Intervention
1265	NCT03407651	WHO ICTRP, Catalyst Biosciences. Study of Coagulation Factor VIIa Variant Marzeptacog Alfa (Activated) in Adult Subjects With Hemophilia A and B: NCT03407651, MAA-201. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03407651 .	A1 - Patientenpopulation
1266	NCT03430154	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Awareness, Care, and Treatment In Obesity Management of Patients With Hemophilia (ACTION) to Inform Hemophilia Obesity Patient Empowerment (HOPE): NCT03430154, U1111-1199-8271;HAEM-4414. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03430154 .	A2 - Intervention
1267	NCT03432520	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. Long-Term Safety and Efficacy of SPK-8011 in Males With Hemophilia A: NCT03432520. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03432520 .	A2 - Intervention
1268	NCT03449342	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Research Study to Look at Side Effects During Regular Injection With Factor VIII Medicine Named Turoctocog Alfa for a 8 Weeks Period: NCT03449342, 2017-002281-46;U1111-1179-5950;NN7008-4304. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03449342 .	A2 - Intervention
1269	NCT03481946	WHO ICTRP, Bayer. A Study to Assess Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Following Administration of BAY1093884 in Patients With Severe Hemophilia: NCT03481946, 19592. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03481946 .	A2 - Intervention
1270	NCT03485170	WHO ICTRP, Tri-Service General Hospital. PET Imaging of Hemophilic Arthropathy: NCT03485170, 2-106-05-028. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03485170 .	A2 - Intervention
1271	NCT03489291	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. Dose Confirmation Trial of AAV5-hFIXco-Padua: NCT03489291, CT-AMT-061-01. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03489291 .	A1 - Patientenpopulation
1272	NCT03499522	WHO ICTRP, Real Fundación Victoria Eugenia. Pain in Patients With Congenital Coagulopathies: NCT03499522, He-Pain Situation. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03499522 .	A1 - Patientenpopulation
1273	NCT03507582	WHO ICTRP, Nationwide Children's Hospital. Virtual Reality for Hemophilia: NCT03507582, IRB16-00403. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03507582 .	A2 - Intervention
1274	NCT03520712	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical. Gene Therapy Study in Severe Haemophilia A Patients With Antibodies Against AAV5: NCT03520712, 2017-000662-29;BMN 270-203. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03520712 .	A2 - Intervention
1275	NCT03523624	WHO ICTRP, University of Padova. Factor XIII and Other Biomarkers in ST Segment Elevation Myocardial Infarction: NCT03523624, eXIST-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		DCTV. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03523624 .	
1276	NCT03528551	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Research Study Looking at How a Factor VIII Medicine Called Turoctocog Alfa Pegol (N8-GP) Works in People With Haemophilia A: NCT03528551, U1111-1202-2780;2017-003788-36;JapicCTI-183952;NN7088-4410. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03528551 .	A2 - Intervention
1277	NCT03529474	WHO ICTRP, Instituto de Investigacion Sanitaria La Fe. Psychology and Physiotherapy Approach of Chronic Pain in Patients With Hemophilia: NCT03529474, 2017/0320. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03529474 .	A2 - Intervention
1278	NCT03533504	WHO ICTRP, McMaster University. Web Accessible Population Pharmacokinetics Service - Hemophilia: Sources of Variability: NCT03533504, 14-601-D. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03533504 .	A2 - Intervention
1279	NCT03541811	WHO ICTRP, FH Campus Wien, University of Applied Sciences. Gait Examination in Patients With Hemophilia in Austria: NCT03541811, JOSEPHA Phase 1. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03541811 .	A2 - Intervention
1280	NCT03549858	WHO ICTRP, McMaster University. Patient Reported Outcomes Burdens and Experiences - Phase 3: NCT03549858, PROBE-3. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549858 .	A2 - Intervention
1281	NCT03549871	WHO ICTRP, Genzyme, a Sanofi Company. A Study of Fitusiran in Severe Hemophilia A and B Patients Previously Receiving Factor or Bypassing Agent Prophylaxis: NCT03549871, 2016-004087-19;ALN-AT3SC-009;U1111-1217-3270;EFC15110. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03549871 .	A1 - Patientenpopulation
1282	NCT03565237	WHO ICTRP, Baxalta now part of Shire. RIXUBIS PMS India (RIXUBIS PMS): NCT03565237, 251602. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03565237 .	A1 - Patientenpopulation
1283	NCT03569891	WHO ICTRP, uniQure biopharma B.V. HOPE-B: Trial of AMT-061 in Severe or Moderately Severe Hemophilia B Patients: NCT03569891. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03569891 .	A1 - Patientenpopulation
1284	NCT03584256	WHO ICTRP, University of Ljubljana. Vitamin D Status Among Competitive Female Gymnast and Swimmers After Winter Time: NCT03584256, 0120-177/2018. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03584256 .	A1 - Patientenpopulation
1285	NCT03587116	WHO ICTRP, Pfizer. Six Month lead-in Study to Evaluate Prospective Efficacy and Safety Data of Current FIX Prophylaxis Replacement Therapy in Adult Hemophilia B Subjects (FIX:C=2%): NCT03587116, 2017-001271-23;NAB PROTOCOL;C0371004. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03587116 .	A1 - Patientenpopulation
1286	NCT03588299	WHO ICTRP, Bayer. Factor VIII Gene Therapy Study in Patients With Hemophilia A: NCT03588299, 2017-000806-39;19429. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03588299 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1287	NCT03596814	WHO ICTRP, Nantes University Hospital. MOTHIF II : THERAPEUTIC MANAGEMENT AND USE OF CLOTTING FACTORS IN HEMOPHILIA A & B IN FRANCE II: NCT03596814, RC17_0288. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03596814 .	A5 - Studientyp
1288	NCT03597022	WHO ICTRP, Bayer. Multiple Escalating Dose Study of BAY1093884 in Adults With Hemophilia A or B With or Without Inhibitors: NCT03597022, 2017-003324-67;19580. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03597022 .	A2 - Intervention
1289	NCT03598725	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. Low-dose ITI Strategy for Children in Hemophilia A With High-titer Inhibitor and Poor ITI Risk in China: NCT03598725, BCH-ITI-20180123. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03598725 .	A1 - Patientenpopulation
1290	NCT03603275	WHO ICTRP, Bayer. Assessing Physician and Hemophilia A Patient Reasons and Expectations for Switching Treatment to Kovaltry: A Nested Study Within an Existing Registry: NCT03603275, 19866. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03603275 .	A2 - Intervention
1291	NCT03615053	WHO ICTRP, McMaster University. Personalized Medicine for Canadians With Hemophilia: NCT03615053, PMCH Study. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03615053 .	A2 - Intervention
1292	NCT03619863	WHO ICTRP, American Thrombosis and Hemostasis Network. ATHN 7: Hemophilia Natural History Study: NCT03619863, ATHN 7. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03619863 .	A2 - Intervention
1293	NCT03622476	WHO ICTRP, Beijing Children's Hospital. Pharmacokinetic (PK) Research on Chinese Children of Hemophilia: NCT03622476, BCH-PK-20180630. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03622476 .	A2 - Intervention
1294	NCT03623295	WHO ICTRP, Academisch Medisch Centrum - Universiteit van Amsterdam. The Dynamic Interplay Between Bleeding Phenotype and Baseline Factor Level in Moderate and Mild Hemophilia A and B: NCT03623295, NL61564.018.17. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03623295 .	A2 - Intervention
1295	NCT03641703	WHO ICTRP, Freeline Therapeutics. A Study of Haemophilia B Patients Who Have Undergone Gene Therapy: NCT03641703, FLT180a-04. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03641703 .	A1 - Patientenpopulation
1296	NCT03655340	WHO ICTRP, Swedish Orphan Biovitrum. A Study to Evaluate the Real-world Effectiveness and Usage of Alprolix in Patients With Haemophilia B in France: NCT03655340, Sobi.Alprolix-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03655340 .	A1 - Patientenpopulation
1297	NCT03660774	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Study of the Impact of Hemophilia and Its Treatment on Brain Development, Thinking and Behaviour in Children With Hemophilia: NCT03660774, U1111-1202-3415;HAEM-4436. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03660774 .	A2 - Intervention
1298	NCT03690336	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. Adverse Event Data Collection From External Registries on Nonacog Beta Pegol: NCT03690336, U1111-1212-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		4050;NN7999-4413. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03690336 .	
1299	NCT03695978	WHO ICTRP, Octapharma. Efficacy, Safety & Utilisation of Nuwiq, Octanate and Wilate in Previously Untreated & Minimally Treated Haemophilia A Patients: NCT03695978, GENE-25. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03695978 .	A1 - Patientenpopulation
1300	NCT03700229	WHO ICTRP, Peking Union Medical College Hospital. Study to Evaluate Rituximab and Bortezomib in Patients With Newly Diagnosed Acquired Hemophilia A: NCT03700229, PUMCH-AHA-001. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03700229 .	A1 - Patientenpopulation
1301	NCT03734588	WHO ICTRP, Spark Therapeutics. Dose-finding Study of SPK-8016 Gene Therapy in Patients With Hemophilia A to Support Evaluation in Individuals With FVIII Inhibitors: NCT03734588. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03734588 .	A2 - Intervention
1302	NCT03741881	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Study Following People With Haemophilia A and B, With or Without Inhibitors, When on Usual Treatment (Explorer™6): NCT03741881, U1111-1182-3359;NN7415-4322. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03741881 .	A2 - Intervention
1303	NCT03745924	WHO ICTRP, Novo Nordisk A/S. A Study Following Males With Haemophilia B on Prophylaxis With Refixia/REBINYN: NCT03745924, U1111-1165-8657;EUPAS26592;NN7999-4031. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03745924 .	A1 - Patientenpopulation
1304	NCT03747653	WHO ICTRP, Kaifeng Pharmaceutical Co., Ltd. A Study to Evaluate the Pharmacokinetics of Recombinant Human Coagulation Factor VIII-Fc Fusion Protein for Injection: NCT03747653, CTR20182090. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03747653 .	A2 - Intervention
1305	NCT03754790	WHO ICTRP, Genzyme, a Sanofi Company. Long-term Safety and Efficacy Study of Fitusiran in Patients With Hemophilia A or B, With or Without Inhibitory Antibodies to Factor VIII or IX: NCT03754790, 2018-002880-25;U1111-1210-0018;LTE15174. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03754790 .	A2 - Intervention
1306	NCT03797495	WHO ICTRP, Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Study of Individuals Affected With Hypoplasminogenemia: NCT03797495, HISTORY. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03797495 .	A1 - Patientenpopulation
1307	NCT03815318	WHO ICTRP, Sinocelltech Ltd. Evaluation of SCT800 in Prophylaxis Therapy on Previous Treated Patients With Severe Hemophilia A: NCT03815318, SCT800-A 302. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03815318 .	A2 - Intervention
1308	NCT03818529	WHO ICTRP, American Thrombosis and Hemostasis Network. ATHN 8: PUPs Matter Study: NCT03818529, ATHN 8. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03818529 .	A1 - Patientenpopulation
1309	NCT03818763	WHO ICTRP, Parameswaran Hari. Gene Therapy Trial for Platelet Derived Factor VIII Production in	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia A: NCT03818763, PRO00033763. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03818763 .	
1310	NCT03824522	WHO ICTRP, Shire. A Post Marketing Surveillance Study for ADYNOVATE in South Korea: NCT03824522, 261603. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03824522 .	A2 - Intervention
1311	NTR2094	WHO ICTRP, Academic Medical Center. The influence of statin therapy on DDAVP response in patients with Type 1 von Willebrand disease or mild Hemophilia A: NTR2094, 2009-017060-17. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2094 .	A1 - Patientenpopulation
1312	NTR2543	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Optimisation of home treatment in hemophilia; Effects on compliance and quality of life after intervention by a trained hemophilia nurse: NTR2543, 2723516 / 2010-097 ;. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2543 .	A2 - Intervention
1313	NTR2686	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. Home treatment for haemophilia patients: NTR2686, 10-269/ C. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2686 .	A2 - Intervention
1314	NTR2949	WHO ICTRP, Radboud University Nijmegen Medical Centre. Clinical validation of Factor VIII allo-antibody assays in patients with severe hemophilia A (PSTOL 15): NTR2949, NL19146.091.08. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=2949 .	A2 - Intervention
1315	NTR3098	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. Stop study: NTR3098, U1111-1121-7069. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3098 .	A2 - Intervention
1316	NTR3240	WHO ICTRP, Academic Center Dentistry Amsterdam. The effect of chemotherapeutic agents and mechanical tongue cleaning on morning bad breath: NTR3240, NL34505.018.11. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3240 .	A1 - Patientenpopulation
1317	NTR4121	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Peri-Operative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia: NTR4121, 34911.07813 / 2013-243. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4121 .	A1 - Patientenpopulation
1318	NTR4548	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. Joint bleeds in Von Willebrand disease: Impact on joint integrity, -function and daily life: NTR4548, NL38989.041.12. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4548 .	A1 - Patientenpopulation
1319	NTR4561	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Measurement of gait variability	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		in patients with and without hemophilic arthropathy; MOVE study: NTR4561, MEC-2014-086. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4561 .	
1320	NTR4754	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. De waarde van echo en MRI bij de evaluatie van gewrichtsschade bij hemofilie: NTR4754, METC 14-274. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=4754 .	A1 - Patientenpopulation
1321	NTR5274	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. Hemophilia and Atherosclerotic Plaque Imaging: an exploratory study: NTR5274, NL46624.042.13. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5274 .	A1 - Patientenpopulation
1322	NTR5284	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. Medial arterial calcification in patients with haemophilia: NTR5284, NL51599.042.14. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5284 .	A1 - Patientenpopulation
1323	NTR5383	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Rotterdam. DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild hemophilia A: NTR5383, NL53686.078.15. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5383 .	A2 - Intervention
1324	NTR5438	WHO ICTRP, University Medical Center Groningen. MRI vessel wall characteristics of peripheral arteries and arterial stiffness in hemophilia patients: NTR5438, NL52159.042.15. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=5438 .	A2 - Intervention
1325	NTR6036	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Rotterdam. Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions: NTR6036, NL57682.078.16. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6036 .	A2 - Intervention
1326	NTR6769	WHO ICTRP, Van Creveldkliniek - UMC Utrecht. Do patients with haemophilia differ from the general population regarding sports activity and injuries?: NTR6769, NL69221.041.17. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6769 .	A2 - Intervention
1327	NTR6947	WHO ICTRP, University Medical Center Utrecht. zwangerschapsuitkomsten bij vrouwen met een erfelijke stollingsziekte: NTR6947, 13-792. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=6947 .	A1 - Patientenpopulation
1328	NTR7523	WHO ICTRP, Erasmus Medical Center, Sophia Children's Hospital. Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients: NTR7523, ABR: NL67754.078.18. URL: http://www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=7523 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		TC=7523.	
1329	PER-058-14	WHO ICTRP, Pfizer Inc., Xantha: PER-058-14. URL: https://www.ins.gob.pe/ensayosclinicos/rpec/recuperarECPBNuevoEN.asp?numec=058-14 .	A2 - Intervention
1330	RBR-2jx9r5	WHO ICTRP, Centro de Hematologia e Hemoterapia - HEMOCENTRO - Campinas, SP, Brazil. Efficacy of Tranexamic Acid for Dental Extractions in patients with Inherited Bleeding Disorders: RBR-2jx9r5, Parecer n°. 1.502.128; Parecer n°. 1.511.894; Parecer n°. 2.237.096; N° CAAE 27173414.4.1001.5404; N° CAAE 27173414.4.3001.5440. URL: http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-2jx9r5/ .	A2 - Intervention
1331	RBR-7zdk7k	WHO ICTRP, Universidade Federal do Paraná - Curitiba, PR, Brazil. Functional and pain evaluation of people with Haemophilia: RBR-7zdk7k, Número do CAAE: 61126715.1.0000.0096; CEP: 2.629.131. URL: http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-7zdk7k/ .	A2 - Intervention
1332	RBR-8z787r	WHO ICTRP, BioMarin Pharmaceutical Inc. - California, United States. A Study without Drug Intervention to Observe Bleeding Episodes, Factor VIII Infusions, and Patient-Reported Outcomes in Individuals with Severe Hemophilia A: RBR-8z787r, CAAE: 79822317.3.0000.5404; Processo número 25351.708426/2017-11; BMN 270-902; CEP: 2.543.737. URL: http://www.ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-8z787r/ .	A2 - Intervention
1333	TCTR20140128002	WHO ICTRP, Apexela, Co., Ltd. Efficacy and safety study of an Epoetin alfa in Thai patients under CAPD: TCTR20140128002, APXF001-01. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=917 .	A1 - Patientenpopulation
1334	TCTR20170228002	WHO ICTRP, Thai Hematology Society. The safety and efficacy of plasma-derived factor VIII concentrate produced by National Blood Center, Thai Red Cross Society: TCTR20170228002. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=2350 .	A2 - Intervention
1335	TCTR20170512002	WHO ICTRP, NOVO NORDISK. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: TCTR20170512002, U1111-1179-3872. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=2532 .	A2 - Intervention
1336	TCTR20170807003	WHO ICTRP, Apexela Co., Ltd. A Study to Observe Pure Red Cell Aplasia (PRCA) Occurrence in Patients with Chronic Kidney Disease Who Used Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) at Ramathibodi Hospital: TCTR20170807003, APXF001-02. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=2735.	
1337	TCTR20170808001	WHO ICTRP, Apexcela Co., Ltd. A Retrospective Study of the Efficacy and Safety of Hema-Plus (Recombinant Human Erythropoietin Alfa) in Patients with Chronic Kidney Disease who continuously used Hema-Plus at Siriraj Hospital: TCTR20170808001, APXF001-03. URL: http://www.clinicaltrials.in.th/index.php?tp=regtrials&menu=trialsearch&smenu=fulltext&task=search&task2=view1&id=2737 .	A1 - Patientenpopulation
EU-CTR			
1338	2004-000219-24	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals. A multicentre study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital haemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving fac: 2004-000219-24, 3082A-101342. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-000219-24 .	A1 - Patientenpopulation
1339	2004-001623-38	EudraCT, Baxter AG. Phase 3B Recombinant Antihemophilic Factor Manufactured and Formulated without added Human or Animal Proteins (rAHF-PFM): Evaluation of Immunogenicity, Efficacy, and Safety in Previously Untreated: 2004-001623-38, 060103. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-001623-38 .	A1 - Patientenpopulation
1340	2004-002648-88	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals. In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (Nonacog Alfa; recombinant Factor IX): 2004-002648-88, 3090A-101795. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-002648-88 .	A1 - Patientenpopulation
1341	2004-003727-12	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs. A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII (BDDrFVIII) and Advate (: 2004-003727-12, 3082A-101711. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-003727-12 .	A2 - Intervention
1342	2004-004868-69	EudraCT, ZLB Behring LLC. Study of Safety and Efficacy of Antihemophilic Factor / von Willebrand Factor Complex (Humate-P®) Using Individualized Dosing in Pediatric and Adult Surgical Subjects with von Willebrand's Disease: 2004-004868-69, AP7000_1-4002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-004868-69 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		69.	
1343	2004-005051-34	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. Efficacy and safety study of vWF SD-35-DH (WILFACTIN) in children under 6 years of age: 2004-005051-34, 42-73-305 / WIL1-0305. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2004-005051-34 .	A1 - Patientenpopulation
1344	2005-000347-29	EudraCT, Baxter AG. ADVATE ANTIHEMOPHILIC FACTOR (RECOMBINANT), PLASMA/ALBUMIN FREE METHOD (ADVATE rAHF PFM): A PHASE 4 STUDY COMPARING TWO PROPHYLACTIC REGIMENS IN SUBJECTS WITH SEVERE OR MODERATELY SEVERE HEMOPHILIA A: 2005-000347-29, 060201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000347-29 .	A2 - Intervention
1345	2005-000720-16	EudraCT, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. A Randomised, Two-way, Blinded, Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) with a Full-Length Recombinant Factor VIII: 2005-000720-16, 3082B2-310-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000720-16 .	A2 - Intervention
1346	2005-000891-42	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A randomised, open-label, multi-centre trial investigating the intra-subject variability of ROTEM® and TEG® parameters following two intravenous administrations of the same dose of activated: 2005-000891-42, NN1731-1668.	A2 - Intervention
1347	2005-001426-84	EudraCT, Octapharma AG. CLINICAL STUDY TO INVESTIGATE THE EFFICACY, SAFETY AND IMMUNOGENICITY OF WILATE IN CHILDREN < 6 YEARS OF AGE WITH INHERITED VON WILLEBRAND DISEASE: 2005-001426-84, WIL-14. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001426-84 .	A1 - Patientenpopulation
1348	2005-001579-37	EudraCT, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Clinical Research and Development. An Open Label Multi-center Study to Assess the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) in Patients With Hemophilia A Undergoing Elective Major Surgery: 2005-001579-37, 3082B2-311-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001579-37 .	A1 - Patientenpopulation
1349	2005-001746-17	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. EFFICACY AND SAFETY STUDY OF vWF SD-35-DH (WILFACTIN) IN PATIENTS UNDER LONG	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		TERM PROPHYLAXIS: 2005-001746-17, 42-73-406/ WIL1-0406. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-001746-17 .	
1350	2005-002757-45	EudraCT, Bayer HealthCare LLC/Biological Products. A prospective controlled study on the effect on bleeding events and joint function in young adults with severe hemophilia A after a 6 month prophylaxis treatment compared to on demand treatment: 2005-002757-45, 11859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-002757-45 .	A2 - Intervention
1351	2005-004435-22	EudraCT, Octapharma AG. INCIDENCE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH SEVERE HEAMOPHILIA A TREATED WITH OCTANATE: 2005-004435-22, AVI-40-3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-004435-22 .	A1 - Patientenpopulation
1352	2005-005103-41	EudraCT, Anne Mette Hvas. Clot formation and clot stability in severe haemophilia A - effect of recombinant factor VIII and tranexamic acid: 2005-005103-41, 8200. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005103-41 .	A2 - Intervention
1353	2005-005246-40	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals Inc. - Global Medical Affairs. A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) in subjects with Severe: 2005-005246-40, 3090A1-400-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005246-40 .	A1 - Patientenpopulation
1354	2005-005650-41	EudraCT, SESP. A Comparative, Randomized, Open-label, Multicenter Study, of Directly Observed Treatment of Chronic Hepatitis C (DOT) and auto administrated treatment with Copegus® (Ro 20-9963) and Pegasys® (Ro 25: 2005-005650-41, ML19953. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005650-41 .	A1 - Patientenpopulation
1355	2005-005697-71	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method (rAHF PFM): A Phase 3/4, Prospective, Controlled, Randomized, Multi-Center Study to Compare the Efficacy and Safety of Continuous Infu: 2005-005697-71, 060402. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005697-71 .	A1 - Patientenpopulation
1356	2005-005711-17	EudraCT, St. Jude Children's Research Hospital. AN	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		OPEN LABEL DOSE-ESCALATION STUDY OF A SELF COMPLEMENTARY ADENO-ASSOCIATED VIRAL VECTOR (scAAV2/8-LP1-hFIXco) FOR GENE TRANSFER IN SUBJECTS WITH HEMOPHILIA B: 2005-005711-17, AGT4HB. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005711-17 .	Patientenpopulation
1357	2005-006186-14	EudraCT, KEDRION. Open Label Phase II Evaluation of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Kedrion Human Plasma-derived Antihaemophilic Double Virus inactivated and Nanofiltered Factor IX Administered to Previous: 2005-006186-14, KB037. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-006186-14 .	A1 - Patientenpopulation
1358	2006-000663-28	EudraCT, Bio Products Laboratory. An open multi-centre study in patients with von Willebrand Disease to investigate the pharmacokinetics, efficacy and safety of Optivate, a high purity, dual inactivated Factor VIII and Von Willebra: 2006-000663-28, 8VWF01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000663-28 .	A1 - Patientenpopulation
1359	2006-000664-85	EudraCT, Bio Products Laboratory. An Open Multi-centre Study to Investigate the Safety and Efficacy of OPTIVATE®, a High Purity, Dual Inactivated Factor VIII and von Willebrand Factor Concentrate, in Patients with von Willebrand Di: 2006-000664-85, 8VWF03. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-000664-85 .	A1 - Patientenpopulation
1360	2006-001383-23	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. Efficacy, safety and pharmaco-economic assessment of secondary long term prophylaxis with highly purified, standardized, doubly virus inactivated FVIII/VWF concentrates in patients with severe, inh: 2006-001383-23, PROWILL. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-001383-23 .	A1 - Patientenpopulation
1361	2006-002635-24	EudraCT, Grifols Biological Inc. A STUDY OF IMMUNOLOGIC SAFETY FOR ALPHANATEŇ IN PREVIOUSLY TREATED PATIENTS DIAGNOSED WITH SEVERE HEMOPHILIA A: 2006-002635-24, GBI04-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-002635-24 .	A2 - Intervention
1362	2006-003148-51	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm and Multiple Dosing Trial on Efficacy and Safety of Monthly Replacement Therapy	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII: 2006-003148-51, F13CD-1725. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-003148-51 .	
1363	2006-004458-26	EudraCT, Bayer Healthcare LLC. Randomized, comparative, open label treatment with double-blind placebo-controlled periods within treatment study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY: 2006-004458-26, 12332. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004458-26 .	A2 - Intervention
1364	2006-004879-35	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, randomised, double-blinded, controlled, dose-escalation trial on safety and efficacy of activated recombinant FVII analogue (NN1731) in the treatment of joint bleeds in congenital h: 2006-004879-35, NN1731-1804. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-004879-35 .	A1 - Patientenpopulation
1365	2006-005575-17	EudraCT, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals Inc. An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (ReFacto AF) in Child: 2006-005575-17, 3082B2-313-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005575-17 .	A2 - Intervention
1366	2007-000728-41	EudraCT, Maastro clinic. A phase I/II trial testing nelfinavir, an inhibitor of Akt signaling, in combination with preoperative chemoradiotherapy in patients with locally advanced rectal cancer: 2007-000728-41, 06/02-29 jan'07. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-000728-41 .	A1 - Patientenpopulation
1367	2007-003289-16	EudraCT, Tibotec Pharmaceuticals. A blinded, randomized, placebo-controlled trial in genotype 1 hepatitis C-infected subjects to evaluate the efficacy, safety, tolerability and pharmacokinetics of repeated doses of TMC435350, with: 2007-003289-16, TMC435350-TiDP16-C201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003289-16 .	A1 - Patientenpopulation
1368	2007-003718-32	EudraCT, Bayer HealthCare AG. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week proph: 2007-003718-32, BAY79-4980/12781. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003718-32 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-003718-32 .	
1369	2007-004017-33	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals France. Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX: 2007-004017-33, 3090X1-4405. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004017-33 .	A1 - Patientenpopulation
1370	2007-004116-32	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. EFFICACY AND SAFETY STUDY OF WILFACTIN ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN PATIENTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE UNDERGOING MAJOR SURGICAL PROCEDURES: 2007-004116-32, Protocol WIL1-0609. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004116-32 .	A1 - Patientenpopulation
1371	2007-004371-19	EudraCT, Archemix Corp. A Phase 2 Pilot Study of the Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of ARC1779 Injection in Patients with von Willebrand Factor-Related Platelet Function Disorders: 2007-004371-19, ARC1779-004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004371-19 .	A1 - Patientenpopulation
1372	2007-004834-18	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY: 2007-004834-18, 060601. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-004834-18 .	A2 - Intervention
1373	2007-005100-41	EudraCT, Aptevo Europe Limited. Phase I/II/III Pharmacokinetic and Outcome Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Subjects with Haemophilia B: 2007-005100-41, IB1001-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005100-41 .	A1 - Patientenpopulation
1374	2007-005344-25	EudraCT, Foundation for Liver Research. High-dose versus standard-dose weight-based ribavirin in combination with peginterferon alfa-2a for patients infected with hepatitis C virus genotype 1 or 4: 2007-005344-25, HCV 07-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2007-005344-25 .	A1 - Patientenpopulation
1375	2008-000985-21	EudraCT, Bayer HealthCare Pharmaceuticals Inc. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compa: 2008-000985-21, Bay14-2222/12800. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000985-21 .	
1376	2008-001104-23	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase II, multicentre, double-blinded, randomised, cross-over study to evaluate efficacy, safety and pharmacokinetics of Biostate® in subjects with Haemophilia A: 2008-001104-23, CSLCT-BIO-07-47. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001104-23 .	A2 - Intervention
1377	2008-001563-11	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Tr: 2008-001563-11, GENA-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001563-11 .	A2 - Intervention
1378	2008-001910-25	EudraCT, Octapharma AG. Pharmacokinetics of WILATE® and Haemate® P in von Willebrand type 3 patients - a prospective, randomised, controlled, open-labelled, 2-arm cross-over study: 2008-001910-25, WIL-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-001910-25 .	A1 - Patientenpopulation
1379	2008-002037-67	EudraCT, Grifols Biologicals Inc. EFFICACY AND SAFETY OF FACTOR IX (FIX) CONTAINED IN ALPHANINE® AND ITS PHARMACOKINETIC COMPARISON WITH BENEFIX® IN PATIENTS WITH SEVERE HEREDITARY HAEMOPHILIA B (Follow-up study of the trial IG404: 2008-002037-67, IG404/1.	A1 - Patientenpopulation
1380	2008-002157-21	EudraCT, NOVO NORDISK. A Multi-Centre, Multi-National, Open-Label Sequential Trial Comparing Pharmacokinetics and Safety of N8 and Advate in Subjects with Haemophilia A: 2008-002157-21, NN7008-3522. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002157-21 .	A2 - Intervention
1381	2008-002456-24	EudraCT, Wyeth Research. A Post Authorization Safety Surveillance Study of Xyntha in Usual Care Settings: 2008-002456-24, 3082B2-4418. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-002456-24 .	A2 - Intervention
1382	2008-003855-65	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. FEIBA NF: A prospective, open-label, randomized, parallel study to evaluate efficacy and safety of prophylactic versus on-demand treatment in subjects with hemophilia A	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		or B and a high titer inhibitor: 2008-003855-65, 090701. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003855-65 .	
1383	2008-003960-20	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects with Haemophilia A Sub-Trial: Safety and Efficacy: 2008-003960-20, NN7008-3543. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-003960-20 .	A2 - Intervention
1384	2008-004922-18	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of Biostate® in Subjects with Von Willebrand Disease: 2008-004922-18, CSLCT-BIO-08-54. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-004922-18 .	A1 - Patientenpopulation
1385	2008-005709-20	EudraCT, Tibotec Pharmaceuticals. An open-label trial in genotype 2, 3, 4, 5 and 6 hepatitis C-infected subjects to evaluate the antiviral activity, safety, tolerability and pharmacokinetics of TMC435350 following 7 days once daily: 2008-005709-20, TMC435350-TiDP16-C202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005709-20 .	A1 - Patientenpopulation
1386	2008-005945-46	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A: 2008-005945-46, NN7008-3568. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-005945-46 .	A2 - Intervention
1387	2008-006424-54	EudraCT, Novo Nordisk A/S. An Exploratory Multi-Centre, Multi-National, Randomised, Double Blinded, Parallel Arm Trial Evaluating Safety, Pharmacokinetics and Dose-finding of prophylactic administration of Long Acting rFVIIa: 2008-006424-54, NN7128-1907. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006424-54 .	A1 - Patientenpopulation
1388	2008-006465-85	EudraCT, AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA CAREGGI. Pharmacokinetic evaluation of a new formulation of recombinant factor IX (BeneFIX) in the italian population with severe or moderate B haemophilia previously treated: 2008-006465-85, BENEFIX. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-006465-85 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1389	2008-007016-15	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. RANDOMISED STUDY OF FIRST CHOICE IMMUNOTOLERANCE INDUCTION IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AT HIGH RISK OF FAILURE: COMPARISON OF INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII: 2008-007016-15, RES.I.ST. NAÏVE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007016-15 .	A1 - Patientenpopulation
1390	2008-007019-33	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. IMMUNE TOLERANCE INDUCTION STUDY IN PATIENTS WITH SEVERE TYPE A HAEMOPHILIA WITH INHIBITOR AFTER FAILURE OF A PREVIOUS INDUCTION OF IMMUNE TOLERANCE WITH FVIII CONCENTRATES WITHOUT VON WILLEBRAND F: 2008-007019-33, RES.I.ST. EXPERIENCED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007019-33 .	A1 - Patientenpopulation
1391	2008-007347-13	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. Advate (rAHF-PFM): Pharmacokinetic comparison of 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using one 3000 IU potency vial) with 3000 IU Advate (rAHF-PFM) (using two 1500 IU potency vials) in previously treated pa: 2008-007347-13, 060801. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007347-13 .	A2 - Intervention
1392	2008-007883-41	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Single-Arm, and Multiple Dosing Trial on Safety of Monthly Replacement Therapy with Recombinant Factor XIII (rFXIII) in Subjects with Congenital Factor XIII Deficiency: 2008-007883-41, F13CD-3720(Mentor™2). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007883-41 .	A2 - Intervention
1393	2008-007997-39	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings: 2008-007997-39, B1831004(3082B2-4432-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007997-39 .	A2 - Intervention
1394	2008-008378-29	EudraCT, CHU de Saint-Etienne. A survey on the success of inhibitor elimination using individualized concentrate selection and controlled immune tolerance induction: 2008-008378-29, 0808128. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008378-29 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008378-29 .	
1395	2008-008435-29	EudraCT, Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. A Non-Randomized, Open-Label Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Pediatric Subjects Less Than Twelve Years of Age With Severe Hemophilia: 2008-008435-29, 3082B2-4433-WW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008435-29 .	A2 - Intervention
1396	2008-008436-93	EudraCT, Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings: 2008-008436-93, B1831006(3082B2-4434-WW). URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-008436-93 .	A1 - Patientenpopulation
1397	2009-010147-14	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-dem: 2009-010147-14, Bay 14-2222/12948. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010147-14 .	A2 - Intervention
1398	2009-010172-21	EudraCT, Elena Santagostino. An Investigator-sponsored study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors Estudio promovido por el investigador sobre profilaxis con rFVIIa en niños con hemofilia A e inh: 2009-010172-21, ENJOIH01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-010172-21 .	A1 - Patientenpopulation
1399	2009-011055-43	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A: 2009-011055-43, GENA-08. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011055-43 .	A2 - Intervention
1400	2009-011186-88	EudraCT, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. Desarrollo de inhibidores en pacientes no tratados previamente (PUP) o en pacientes mínimamente tratados con componentes sanguíneos (MBCTP) al ser expuestos a concentrados de derivados plasmáticos: 2009-011186-88, ABB-09-001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2009-011186-88.	
1401	2009-012149-43	EudraCT, Bayer HealthCare AG. Ensayo aleatorizado, cruzado, abierto, en dos partes, para evaluar la farmacocinética, la eficacia y el perfil de seguridad de FVIII recombinante libre de proteínas plasmáticas formulado con sacaro: 2009-012149-43, BAY81-8973/12954. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012149-43 .	A2 - Intervention
1402	2009-012150-20	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A phase II/III, randomized, cross-over, open-label trial to demonstrate superiority of prophylaxis over on-demand therapy in previously treated subjects with severe hemophilia A treated with plasma: 2009-012150-20, BAY81-8973/14319. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-012150-20 .	A2 - Intervention
1403	2009-013227-28	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. A Double-Blind, Randomized, Crossover Study of the Recovery of FACTANE 100 versus 200 IU/ml followed by an Open-Label Safety Study of FACTANE 200 IU/ml in Previously Treated Patients With Severe (: 2009-013227-28, F8VR-0624. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-013227-28 .	A2 - Intervention
1404	2009-014295-21	EudraCT, Biogen Idec Hemophilia Inc. B-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant, Long-acting Coagulation Factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) in the Prevention and Treat: 2009-014295-21, 998HB102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-014295-21 .	A1 - Patientenpopulation
1405	2009-015112-18	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III, Open-Label, Multicentre Study to Evaluate Efficacy, Pharmacokinetics, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with Haemophilia A: 2009-015112-18, CSLCT-BIO-08-53. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-015112-18 .	A2 - Intervention
1406	2009-016029-32	EudraCT, STRUTTURA SEMPLICE GESTIONE-ORG.-FUNZ. HUB EMOFILIA. MECHANISM OF ACTION AND EFFICACY OF AN ALTERNATIVE IMMUNOTOLERANCE REGIMEN BASED ON MODULATION OF IMMUNE RESPONSES: A NEW CHANCE FOR HAEMOPHILIA PATIENTS WITH REFRACTORY INHIBITORS ?: 2009-016029-32, ITI-CE-PR. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016029-32 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		32.	
1407	2009-016383-36	EudraCT, NOVO NORDISK. A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Previously Treated Paediatric Patients with Haemophilia A: 2009-016383-36, NN7008-3545. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016383-36 .	A2 - Intervention
1408	2009-016719-39	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. IMMUNINE – Purified Factor IX Concentrate Virus-Inactivated: A Phase IV, Prospective, Open-label Multicenter Study to Prospectively Document the Exposure of IMMUNINE and to Monitor FIX Inhibitors i: 2009-016719-39, 050901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016719-39 .	A1 - Patientenpopulation
1409	2009-016720-31	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (recombinant Factor IX): A Phase 1/3 Prospective, Controlled, Multicenter Study Evaluating Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Immunogenicity in Previously Treated Patients with Severe (FIX: 2009-016720-31, 250901. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-016720-31 .	A1 - Patientenpopulation
1410	2009-017060-17	EudraCT, Academic Medical Center. STIMULATE study: Statins influence on Minrin upregulation of von Willebrand factor and factor VIII: 2009-017060-17, STIMULATE1.0. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017060-17 .	A2 - Intervention
1411	2009-017301-11	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-Label, Multi-Centre Extension Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Paediatric, Adolescent, and Adult Subjects with Von Willebrand Disease who Completed Clinical Studies C: 2009-017301-11, CSLCT-BIO-09-64. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017301-11 .	A1 - Patientenpopulation
1412	2009-017753-34	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label, Multi-centre Study to Assess the Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Biostate® in Paediatric Subjects with von Willebrand Disease: 2009-017753-34, CSLCT-BIO-08-52. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-017753-34 .	A1 - Patientenpopulation
1413	2010-018477-38	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-label, Multicenter, Dose-Escalation Safety and Pharmacokinetic Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: 2010-018477-38, CSL654_2001. URL:	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018477-38 .	
1414	2010-018644-14	EudraCT, Octapharma AG. PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII: 2010-018644-14, GENA-03. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-018644-14 .	A2 - Intervention
1415	2010-020113-85	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune To: 2010-020113-85, CSLCT-BIO-I0-67. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020113-85 .	A1 - Patientenpopulation
1416	2010-020224-22	EudraCT, PTC Therapeutics, Inc. A Phase 2a Study of Ataluren (PTC124) as an Oral Treatment for Nonsense-Mutation-Mediated Hemophilia A and B: 2010-020224-22, PTC124-GD-011-HEM. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020224-22 .	A2 - Intervention
1417	2010-020558-33	EudraCT, Biogen Idec Hemophilia, Inc. A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in: 2010-020558-33, 997HA301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-020558-33 .	A2 - Intervention
1418	2010-021162-30	EudraCT, Octapharma AG. Prospective, Open-Label, Multi-Center, Phase III Clinical Study To Investigate The Efficacy And Safety Of Human Factor VWF/VIII Concentrate (Wilate®) In Subjects With Inherited Von Willebrand Disea: 2010-021162-30, Wil-24. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021162-30 .	A1 - Patientenpopulation
1419	2010-021781-29	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A multicenter Phase III uncontrolled open-label trial to evaluate safety and efficacy of BAY 81-8973 in children with severe haemophilia A under prophylaxis therapy: 2010-021781-29, BAY81-8973/13400. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-021781-29 .	A2 - Intervention
1420	2010-022726-33	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX326 (recombinant Factor IX): Evaluation of Safety, Immunogenicity, and Hemostatic Efficacy in	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Previously Treated Patients with Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level 1- 2%) Hemo: 2010-022726-33, 251001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-022726-33 .	
1421	2010-023069-24	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-centre, Single-blind Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC-0156-0000-0009 when used for Treatment and Prophylaxis of Bleeding Episodes in Patients with Ha: 2010-023069-24, NN7999-3747. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023069-24 .	A1 - Patientenpopulation
1422	2010-023070-40	EudraCT, Novo Nordisk A/S. An Open-label, Multi-centre, Un-controlled Trial to Assess Efficacy and Safety of NNC-0156-0000-0009 during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia B: 2010-023070-40, NN7999-3773. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023070-40 .	A1 - Patientenpopulation
1423	2010-023072-17	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC-0156-0000-0009 after Long-Term Exposure in Patients with Haemophilia B: 2010-023072-17, NN7999-3775. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023072-17 .	A1 - Patientenpopulation
1424	2010-023242-69	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A – Extension Study to GENA-01: 2010-023242-69, GENA-11. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023242-69 .	A2 - Intervention
1425	2010-023666-46	EudraCT, LFB BIOTECHNOLOGIES. EFFICACY AND SAFETY STUDY OF FACTANE 200 IU/ml ADMINISTERED BY CONTINUOUS INFUSION IN SEVERE HAEMOPHILIA A PATIENTS DURING MAJOR SURGICAL PROCEDURES: 2010-023666-46, F8VR-1006. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023666-46 .	A1 - Patientenpopulation
1426	2010-023803-92	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0078-0000-0007 in Treatment of Acute Bleeding Episodes in Patients with Congenital Haemophilia and Inhibitors: 2010-023803-92, NN1731-3562. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023803-92 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1427	2010-023921-39	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Multi-Centre, Open-Label, Randomised Trial Investigating the Pharmacokinetics of a Single Dose of NNC 0155-0000-0004 (N8) in Patients with Haemophilia A: 2010-023921-39, NN7008-3893. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-023921-39 .	A2 - Intervention
1428	2010-024108-84	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A PHASE 3 CLINICAL STUDY TO DETERMINE THE PHARMACOKINETICS, SAFETY AND EFFICACY OF rVWF:rFVIII and rVWF IN THE TREATMENT OF BLEEDING EPISODES IN SUBJECTS DIAGNOSED WITH VON WILLEBRAND DISEASE: 2010-024108-84, 071001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024108-84 .	A1 - Patientenpopulation
1429	2010-024190-39	EudraCT, Aptevo Europe Limited. Study of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Previously Treated Pediatric Subjects with Hemophilia B: 2010-024190-39, IB1001-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2010-024190-39 .	A1 - Patientenpopulation
1430	2011-000181-34	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: 2011-000181-34, OBI-1-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000181-34 .	A1 - Patientenpopulation
1431	2011-000323-33	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequenti: 2011-000323-33, BAY86-6150,IMPACT15534. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000323-33 .	A1 - Patientenpopulation
1432	2011-000410-18	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS: 2011-000410-18, 061002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000410-18 .	A1 - Patientenpopulation
1433	2011-000413-39	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX 326 (recombinant factor IX): A Phase 3 Prospective, Multicenter Study Evaluating Efficacy and Safety in	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Previously Treated Patients With Severe (FIX level < 1%) or Moderately Severe (FIX level: 2011-000413-39, 251002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000413-39 .	
1434	2011-000520-15	EudraCT, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN LABEL STUDY TO COMPARE ON DEMAND TREATMENT TO A PROPHYLAXIS REGIMEN OF NONACOG ALFA (BENEFIX) IN SUBJECTS WITH MODERATELY SEVERE TO SEVERE HEMOPHILIA B (FIX:C ≤2%): 2011-000520-15, B1821010. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000520-15 .	A1 - Patientenpopulation
1435	2011-000826-31	EudraCT, NOVO NORDISK. Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC-0156- 0000-0009 (N9-GP) in Previously Treated Children with Haemophilia B: 2011-000826-31, NN7999-3774. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-000826-31 .	A1 - Patientenpopulation
1436	2011-001033-16	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of NNC 0155-0000-0004 in Prevention and Treatment of Bleeds in Paediatric Previously Untreated Patients with Haemophilia A: 2011-001033-16, NN7008-3809. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001033-16 .	A1 - Patientenpopulation
1437	2011-001142-15	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemoph: 2011-001142-15, NN7088-3859. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001142-15 .	A2 - Intervention
1438	2011-001144-30	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A: 2011-001144-30, NN7088-3860. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001144-30 .	A1 - Patientenpopulation
1439	2011-001785-17	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study in Previously Treated Children with Severe Haemophilia A to Investigate the Long-Term Immunogenicity, Tolerability and Efficacy of Human-cl rhFVIII: 2011-001785-17, GENA-13. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001785-17 .	A2 - Intervention
1440	2011-001899-18	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. Efficacy and	A1 -

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Patients with Congenital Hemophilia A With Factor VIII Inhibitors: 2011-001899-18, OBI-1-302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-001899-18 .	Patientenpopulation
1441	2011-002393-23	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog: 2011-002393-23, CSL627_1001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002393-23 .	A2 - Intervention
1442	2011-002415-28	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase II/III Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: 2011-002415-28, CSL654_3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002415-28 .	A1 - Patientenpopulation
1443	2011-002437-19	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. BAX326 (RECOMBINANT FACTOR IX): A PHASE 2/3 PROSPECTIVE, UNCONTROLLED, MULTICENTER STUDY EVALUATING PHARMACOKINETICS, EFFICACY, SAFETY, AND IMMUNOGENICITY IN PREVIOUSLY TREATED PEDIATRIC PATIENTS W: 2011-002437-19, 251101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-002437-19 .	A1 - Patientenpopulation
1444	2011-003072-37	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episode: 2011-003072-37, 8HA01EXT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003072-37 .	A2 - Intervention
1445	2011-003073-28	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein, BIIB031, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episod: 2011-003073-28, 8HA02PED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003073-28 .	A2 - Intervention
1446	2011-003075-11	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-Term Safety and Efficacy of Recombinant, Human Coagulation Factor	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		IX Fusion Protein (rFIXFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes i: 2011-003075-11, 9HB01EXT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003075-11 .	
1447	2011-003076-36	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. Open-label, Multicenter Evaluation of Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein, BIIB029, in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in: 2011-003076-36, 9HB02PED. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-003076-36 .	A1 - Patientenpopulation
1448	2011-005210-11	EudraCT, Bayer AG. A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A: 2011-005210-11, BAY94-9027/13024. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-005210-11 .	A2 - Intervention
1449	2011-006032-23	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label, Multicenter, Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy Study of a Recombinant Fusion Protein Linking Coagulation Factor IX with Albumin (rIX-FP) in Previously Treated Children: 2011-006032-23, CSL654_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006032-23 .	A1 - Patientenpopulation
1450	2011-006294-26	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A Phase 3, Prospective, Open-label, Randomized Study to Evaluate Safety and Efficacy of Recombinant Activated FVII BI (rFVIIa BI) in the Treatment of Acute Bleeding Episodes per an On-demand Regime: 2011-006294-26, 021101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2011-006294-26 .	A1 - Patientenpopulation
1451	2012-001039-30	EudraCT, Hospital of Goethe-University. BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain: 2012-001039-30, BetHäm2012. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001039-30 .	A2 - Intervention
1452	2012-001309-26	EudraCT, CSL Behring GmbH. A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors: 2012-001309-26, CSL689_2001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001309-26 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2012-001309-26.	
1453	2012-001336-65	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A: 2012-001336-65, CSL627_3002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001336-65 .	A2 - Intervention
1454	2012-001445-40	EudraCT, Green Cross Corporation. Determination of Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of GreenGene™ F in Previously Treated Patients 12 years of age or older Diagnosed with Severe Hemophilia A: 2012-001445-40, GreenGeneF_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001445-40 .	A2 - Intervention
1455	2012-001669-34	EudraCT, Med. Univ. Wien, Univ. Klinik f. Kinder- u. Jugendheilkunde, Klin. Abt.f. Pädiatrische Kardiologie. Genetic Influence on the Pharmacokinetic Behavior of Factor VIII: 2012-001669-34. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001669-34 .	A2 - Intervention
1456	2012-001711-23	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A: 2012-001711-23, NN7088-3885. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-001711-23 .	A2 - Intervention
1457	2012-002554-23	EudraCT, Octapharma AG. Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: 2012-002554-23, GENA-05. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-002554-23 .	A1 - Patientenpopulation
1458	2012-003280-22	EudraCT, Bristol-Myers Squibb International Corporation. Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment n: 2012-003280-22, AI452-032. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003280-22 .	A2 - Intervention
1459	2012-003387-43	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Open-Label Study to Investigate the Efficacy and Safety of Sofosbuvir/GS-5885 Fixed-Dose Combination ± Ribavirin for 12 and 24 Weeks in Treatment-Naïve Subjects: 2012-003387-43, GS-US-337-0102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003387-43 .	
1460	2012-003450-92	EudraCT, Instituto Grifols S.A. EVALUATION OF THE PHARMACOKINETIC PROFILE, CLINICAL EFFICACY AND SAFETY OF THE VON WILLEBRAND FACTOR CONTAINED IN FANHDI® (DOUBLE-INACTIVATED HUMAN ANTI-HEMOPHILIC FACTOR) IN PEDIATRIC PATIENTS WIT: 2012-003450-92, IG1005. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003450-92 .	A1 - Patientenpopulation
1461	2012-003463-22	EudraCT, Bristol-Myers Squibb International Corporation. MAGNITUDE - A Phase 3 Evaluation of the Safety and Efficacy of Lambda/RBV/DCV in Treatment Naïve Subjects with Chronic HCV Infection, who have Underlying Mild or Moderate Hemophilia or Patients who: 2012-003463-22, AI452-030. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003463-22 .	A1 - Patientenpopulation
1462	2012-003599-38	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previo: 2012-003599-38, 261201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-003599-38 .	A2 - Intervention
1463	2012-004434-42	EudraCT, Bayer AG. A multi-center, phase III, non-controlled, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of BAY 94-9027 for prophylaxis and treatment of bleeding in previously treated chi: 2012-004434-42, BAY94-9027/15912. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004434-42 .	A2 - Intervention
1464	2012-004606-10	EudraCT, BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with Severe Haemophilia A: 2012-004606-10, 8VWF07. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004606-10 .	A2 - Intervention
1465	2012-004867-38	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia B An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and: 2012-004867-38, NN7999-3895. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-004867-38 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		38.	
1466	2012-005489-37	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase 3b Open-label, Multicenter, Safety and Efficacy Extension Study of a Recombinant Coagulation Factor IX Albumin Fusion Protein (rIX-FP) in Subjects with Hemophilia B: 2012-005489-37, CSL654_3003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2012-005489-37 .	A1 - Patientenpopulation
1467	2013-000909-24	EudraCT, Erasmus MC. "OPTI-CLOT": Peri-Operative Pharmacokinetic-guided dosing of CLOTting factor in Hemophilia: 2013-000909-24, 201302-OPTICLOT. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000909-24 .	A2 - Intervention
1468	2013-001081-42	EudraCT, Hannover Medical School. Interferon-free Treatment of Acute Genotype 1 Hepatitis C Virus Infection with Ledipasvir/Sofosbuvir Fixed-Dose Combination - The HepNet Acute HCV IV Study: 2013-001081-42, HepNet-aHCV-IV. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001081-42 .	A1 - Patientenpopulation
1469	2013-001359-11	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: 2013-001359-11, 261204. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001359-11 .	A2 - Intervention
1470	2013-001556-35	EudraCT, Octapharma AG. Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe hae: 2013-001556-35, GENA-21. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-001556-35 .	A2 - Intervention
1471	2013-002236-24	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: 2013-002236-24, 261302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002236-24 .	A2 - Intervention
1472	2013-002686-19	EudraCT, Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico di Milano. Hemophilia Inhibitor PUP Study - HIPS: 2013-002686-19, HIPS-2013. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002686-19 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1473	2013-002897-30	EudraCT, Gilead Sciences Inc. A Phase 2b Open-Label Study of 200 mg or 400 mg Sofosbuvir+RBV for 24 Weeks in Genotype 1 or 3 HCV-Infected Subjects with Renal Insufficiency: 2013-002897-30, GS-US-334-0154. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-002897-30 .	A1 - Patientenpopulation
1474	2013-003013-18	EudraCT, Biogen Idec Research Ltd. A Randomized, Open-Label, Crossover Study to Evaluate the Pharmacokinetics of 2 Vial Strengths of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc; BIIB031) in Previously Treated Subjects With S: 2013-003013-18, 997HA307. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003013-18 .	A2 - Intervention
1475	2013-003240-23	EudraCT, St. James' Hospital. PERSONALising Factor VIII prophylaxis regimens: Efficacy of standard versus pharmacokinetically based regimens in adult patients with severe Haemophilia A (PERSONAL trial): 2013-003240-23, 967908487. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003240-23 .	A2 - Intervention
1476	2013-003262-13	EudraCT, CSL Behring GmbH. A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A: 2013-003262-13, CSL627_3001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003262-13 .	A2 - Intervention
1477	2013-003305-25	EudraCT, CSL Behring GmbH. An Open-label, Multi-centre Post-marketing Study to Assess the Efficacy and Safety of Voncento® in Subjects with Von Willebrand Disease: 2013-003305-25, CSLCT-BIO-12-83. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003305-25 .	A1 - Patientenpopulation
1478	2013-003629-27	EudraCT, Bioverativ Therapeutics Inc. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor IX Fc Fusion Protein (rFIX-Fc; BIIB029) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously U: 2013-003629-27, 998HB303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003629-27 .	A1 - Patientenpopulation
1479	2013-003742-16	EudraCT, Cangene Europe Limited. Pharmacokinetics, Safety and Efficacy of Recombinant Factor IX Product, IB1001, in Patients with Severe Hemophilia B: 2013-003742-16, IB1001-04. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2013-003742-16.	
1480	2013-003997-28	EudraCT, Octapharma Pharmazeutika Produktions GmbH, Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) – to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII: 2013-003997-28, GENA-15. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003997-28 .	A2 - Intervention
1481	2013-004025-88	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety a: 2013-004025-88, NN7088-3908. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004025-88 .	A1 - Patientenpopulation
1482	2013-004383-62	EudraCT, Green Cross Corporation. An open label Safety and Efficacy extension study of GreenGene™ F in Previously Treated Patients Diagnosed with Severe Hemophilia A: 2013-004383-62, GreenGene™F_E_P3. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004383-62 .	A2 - Intervention
1483	2013-004779-11	EudraCT, rEVO Biologics, Inc. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Patients with Inhibitors to Factor VIII or IX: 2013-004779-11, RB-FVIIa-006-13. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004779-11 .	A1 - Patientenpopulation
1484	2013-004791-35	EudraCT, Novo Nordisk A/S'. Efficacy and safety of turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated Chinese patients with haemophilia A: 2013-004791-35, NN7008-4028. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-004791-35 .	A2 - Intervention
1485	2013-005512-10	EudraCT, Bioverativ Therapeutics Inc. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previous: 2013-005512-10, 997HA306. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005512-10 .	A1 - Patientenpopulation
1486	2013-005579-42	EudraCT, uniQure biopharma B.V. A phase I/II, open-label, uncontrolled, single-dose, dose-ascending, multi-centre trial investigating an adeno-associated viral vector containing a codon-optimized human factor IX gene (AAV5-hFIX): 2013-005579-42, CT-	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		AMT-060-01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-005579-42 .	
1487	2014-000742-30	EudraCT, Baxter Innovations GmbH. A phase 3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity of BAX 855 (PEGylated full-length Recombinant FVIII) in previously treated p: 2014-000742-30, 261202. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-000742-30 .	A2 - Intervention
1488	2014-001245-24	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. An open-Label, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of sofosbuvir/ledipasvir fixed-dose combination ± ribavirin for 12 or 24 weeks in chronic genotype 1 HCV infected subjects who p: 2014-001245-24, GS-US-337-1118. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001245-24 .	A1 - Patientenpopulation
1489	2014-001362-10	EudraCT, Bayer HealthCare AG. Routine prophylaxis treatment versus On-demand treatment for Children with severe Hemophilia A: comparison of all bleeding events in Chinese Hemophilia patients: 2014-001362-10, BAY14-2222/16287. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-001362-10 .	A2 - Intervention
1490	2014-002121-35	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. A Phase 2, Open Label Study to Evaluate The Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir (LDV/SOF) Fixed Dose Combination (FDC) Tablet for 12 or 24 Weeks in Kidney Transplant Recipients with Chroni: 2014-002121-35, GS-US-337-1406. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002121-35 .	A1 - Patientenpopulation
1491	2014-002356-27	EudraCT, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,. A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blo: 2014-002356-27, 5172-065. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002356-27 .	A1 - Patientenpopulation
1492	2014-002986-30	EudraCT, Octapharma AG. Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of personalized prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A: 2014-002986-30, GENA-21b. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-002986-30 .	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1493	2014-003575-38	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A PHASE 3 PROSPECTIVE, MULTICENTER STUDY TO EVALUATE EFFICACY AND SAFETY OF rVWF WITH OR WITHOUT ADVATE IN ELECTIVE SURGICAL PROCEDURES IN SUBJECTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE: 2014-003575-38, 071101. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003575-38 .	A1 - Patientenpopulation
1494	2014-003880-38	EudraCT, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2, Dose-Escalation Safety, Tolerability and Efficacy Study of BMN 270, an Adenovirus-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Patients with Severe Haemophilia A: 2014-003880-38, 270-201. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-003880-38 .	A2 - Intervention
1495	2014-004106-15	EudraCT, Wyeth Pharmaceutical Co., Ltd. An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with Xyntha (B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII, Albumin Free) in Chinese Subjects with Hemophilia A: 2014-004106-15, 3082B2-3316. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004106-15 .	A2 - Intervention
1496	2014-004155-32	EudraCT, Wyeth Research. An Open-Label, Single-Arm, Safety and Efficacy Study of Recombinant Human Factor IX (rFIX; BeneFIX) in Children Less Than 6 Years of Age With Severe Hemophilia B: 2014-004155-32, 3090A1-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004155-32 .	A1 - Patientenpopulation
1497	2014-004156-65	EudraCT, Wyeth Pharmaceutical Co, Ltd. An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B: 2014-004156-65, 3090A1-3305. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004156-65 .	A1 - Patientenpopulation
1498	2014-004735-39	EudraCT, NKI-AVL. Phase II Study of cisplatin and everolimus in patients with metastatic or unresectable neuroendocrine carcinomas (NEC) of extrapulmonary origin: 2014-004735-39, M14NEC. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004735-39 .	A1 - Patientenpopulation
1499	2014-005253-39	EudraCT, Bayer HealthCare AG. A Prospective Study to Evaluate the Effect of rFVIII-FS in Different Prophylactic Regimens on Bleeding Events Frequency and Development of Arthropathy in Previously Treated and Minimally Treated He: 2014-	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		005253-39, BAY14-2222/12684. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005253-39 .	
1500	2014-005401-20	EudraCT, CSL Limited. An Open-label, Multi-centre Study to Assess the Efficacy and Safety of Biostate® in Patients With von Willebrand's Disease (VWD): 2014-005401-20, CSLCT-BIO-03-97. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005401-20 .	A1 - Patientenpopulation
1501	2014-005435-14	EudraCT, Erasmus University Medical Center. DDAVP treatment combined with FVIII clotting factor concentrates in patients with mild haemophilia A: 2014-005435-14, 104616. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005435-14 .	A2 - Intervention
1502	2014-005477-37	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects wi: 2014-005477-37, 261303. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-005477-37 .	A2 - Intervention
1503	2015-000690-13	EudraCT, Gilead Sciences, Inc. A Phase 3b, Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ledipasvir/Sofosbuvir in Adults with Chronic HCV Infection: 2015-000690-13, GS-US-337-1463. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000690-13 .	A1 - Patientenpopulation
1504	2015-000958-38	EudraCT, LFB USA, Inc. A Phase III Study on the Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Coagulation Factor VIIa (Recombinant) in Congenital Hemophilia A or B Pediatric Patients from birth to <12 years old with Inhibit: 2015-000958-38, LFB-FVIIa-007-14. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-000958-38 .	A1 - Patientenpopulation
1505	2015-001395-21	EudraCT, Genzyme Corporation. An Open-label Extension Study of Subcutaneously Administered ALN-AT3SC in Patients with Moderate or Severe Hemophilia A or B who have Participated in a Previous Clinical Study with ALN-AT3SC: 2015-001395-21, ALN-AT3SC-002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001395-21 .	A2 - Intervention
1506	2015-001486-67	EudraCT, Dimension Therapeutics, Inc. A Phase I/II Open-Label Safety and Dose-Finding Study of Adeno-Associated Virus (AAV) rh10-Mediated Gene	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Transfer of Human Factor IX in Adults With Moderate/Severe to Severe Hemophilia B: 2015-001486-67, 101HEMB01. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001486-67 .	
1507	2015-001919-13	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Pharmacogenetic testing of saliva samples from patients with ≥ 5 exposure days to rFVIIa analogue in the adept™2 trial. Bio-specimen research study: 2015-001919-13, NN1731-4214. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-001919-13 .	A2 - Intervention
1508	2015-002136-40	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. 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 y: 2015-002136-40, 261203. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002136-40 .	A1 - Patientenpopulation
1509	2015-002661-36	EudraCT, Belfast Health and Social Care Trust. Single centre randomised controlled trial to assess the effect of the addition of twenty-four hours of oral tranexamic acid post-operatively to a single intra-operative intravenous dose of tranexam: 2015-002661-36, 15039DB-SW. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002661-36 .	A1 - Patientenpopulation
1510	2015-002866-21	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2015-002866-21, BH29884. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21 .	A1 - Patientenpopulation
1511	2015-003027-61	EudraCT, Pfizer Inc. An open-label, single dose pharmacokinetic study of BeneFIX (nonacog alfa, recombinant factor IX) in male Chinese subjects with haemophilia B: 2015-003027-61, B1821048. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-003027-61 .	A1 - Patientenpopulation
1512	2015-003685-88	EudraCT, Pfizer Inc. An Open-label, Single Dose Pharmacokinetic Study Of Xyntha (moroctocog Alfa (af-cc), Recombinant Factor VIII) In Male Chinese Subjects With Hemophilia A: 2015-003685-88, B1831082. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2015-003685-88.	
1513	2015-005040-33	EudraCT, Pfizer, Inc. An Open-label, Single-arm, Post- Authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Xyntha (moroctocog-alfa (af-cc), Recombinant FVIII) In Subjects With Hemophilia A In Usual Care: 2015-005040-33, B1831083. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005040-33 .	A2 - Intervention
1514	2015-005327-63	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pe: 2015-005327-63, NN7088-4033. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005327-63 .	A2 - Intervention
1515	2015-005521-39	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3, Multicenter, Single-arm, Open-label Study of the Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (BAX 802) in Subjects with Congenital Hemophilia A with Factor VI: 2015-005521-39, 241502. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005521-39 .	A2 - Intervention
1516	2015-005524-26	EudraCT, Grifols Biologicals Inc. A Multicenter Phase 2 Open-Label, Single-Arm, Prospective, Interventional Study of Plasma-Derived Factor VIIIIVWF Alphanate® in Immune Tolerance Induction Therapy in Subjects with Congenital Hemoph: 2015-005524-26, GB11406. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-005524-26 .	A1 - Patientenpopulation
1517	2016-000073-21	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIA: 2016-000073-21, BH29992. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21 .	A1 - Patientenpopulation
1518	2016-000510-30	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Randomised, Open-Label, Controlled Trial Evaluating the Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Haemophilia A and B Patients with Inhibitors: 2016-000510-30, NN7415-4310. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000510-30 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		search/search?query=eudract_number:2016-000510-30.	
1519	2016-000614-29	EudraCT, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: 2016-000614-29, NN7415-4255. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000614-29 .	A2 - Intervention
1520	2016-000765-22	EudraCT, Pfizer, Inc. An Open-label, Single-arm, Post-authorization Pragmatic Clinical Trial On The Safety And Efficacy Of Benefix (nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Subjects With Hemophilia B In Usual Care Settin: 2016-000765-22, B1821052. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000765-22 .	A1 - Patientenpopulation
1521	2016-000925-38	EudraCT, University College London. GO-8: Gene therapy for haemophilia A using a novel serotype 8 capsid pseudotyped adeno-associated viral vector encoding Factor VIII-V3: 2016-000925-38, UCL13/0076. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000925-38 .	A2 - Intervention
1522	2016-001094-33	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB GIVEN EVERY 4 WEEKS (Q4W) IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: 2016-001094-33, BO39182. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33 .	A3 - Vergleichsarm
1523	2016-001463-36	EudraCT, Genzyme Corporation. ATLAS-INH: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran (ALN-AT3SC) in patients with hemophilia A or B, with inhibitory antibodies to factor VIII or IX: 2016-001463-36, EFC14768. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001463-36 .	A1 - Patientenpopulation
1524	2016-001464-11	EudraCT, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. ATLAS-A/B: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, without inhibitory antibodies to factor VIII or IX: 2016-001464-11, ALN-AT3SC-004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001464-11 .	A2 - Intervention
1525	2016-001477-33	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Clinical Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of rVWF with or without ADVATE in the Treatment and Control of Bleed: 2016-001477-33, 071102. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001477-33 .	
1526	2016-001478-14	EudraCT, Baxalta Innovations GmbH. A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE: 2016-001478-14, 071301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001478-14 .	A1 - Patientenpopulation
1527	2016-001875-57	EudraCT, Erasmus University Medical Center Rotterdam. Desmopressin and FVIII concentrate combination treatment in non-severe hemophilia A patients undergoing minor interventions: 2016-001875-57, 106524. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001875-57 .	A1 - Patientenpopulation
1528	2016-001885-27	EudraCT, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN-LABEL, MULTIPLE ASCENDING DOSE STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, PHARMACOKINETICS, PHARMACODYNAMICS, AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECT: 2016-001885-27, B7841002. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001885-27 .	A2 - Intervention
1529	2016-002396-99	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A: 2016-002396-99, NN7170-4213. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002396-99 .	A2 - Intervention
1530	2016-002510-50	EudraCT, CSL Behring GmbH. A low-interventional Multicentre Post-Authorisation Safety Study for Voncento/Biostate/Aleviate for Routine Prophylaxis, Treatment of Bleeding Events and/or Surgery in Male Subjects with Haemophilia A: 2016-002510-50, Biostate_4001. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002510-50 .	A2 - Intervention
1531	2016-003681-34	EudraCT, Octapharma AG. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Wilate in Previously Treated	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Patients with Severe Hemophilia A: 2016-003681-34, WIL-27. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003681-34 .	
1532	2016-003821-40	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial: 2016-003821-40, NN7170-4345. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003821-40 .	A1 - Patientenpopulation
1533	2016-004087-19	EudraCT, Alnylam Pharmaceuticals, Inc. ATLAS-PPX trial: an open-label, multinational, switching study to describe the efficacy and safety of fitusiran prophylaxis in hemophilia A and B patients previously receiving factor or bypassing a: 2016-004087-19, ALN-AT3SC-009. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004087-19 .	A1 - Patientenpopulation
1534	2016-004366-25	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25, MO39129. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25 .	A1 - Patientenpopulation
1535	2017-000065-73	EudraCT, Swedish Orphan Biovitrum AB. A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIII Fc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Faile: 2017-000065-73, Sobi.Elocta-003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000065-73 .	A1 - Patientenpopulation
1536	2017-000373-36	EudraCT, Bioverativ Therapeutics Inc. A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects with Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment: 2017-000373-36, 997HA402. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000373-36 .	A1 - Patientenpopulation
1537	2017-000403-24	EudraCT, Hannover Medical School. HepNet pilot trial: Multicenter trial for the treatment of chronic hepatitis E with sofosbuvir (SofE): 2017-000403-24, HepNet-SofE. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000403-24 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1538	2017-000806-39	EudraCT, Bayer AG. A phase 1/2 open-label safety and dose-finding study of BAY 2599023 (DTX201), an adeno-associated virus (AAV) hu37-mediated gene transfer of B-domain deleted human factor VIII, in adults with sever: 2017-000806-39, 19429. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-000806-39 .	A2 - Intervention
1539	2017-001171-23	EudraCT, University Hospitals Bristol NHS Foundation Trust. A multicentre randomised trial of First Line treatment pathways for newly diagnosed Immune Thrombocytopenia: Standard steroid treatment versus combined steroid and mycophenolate: 2017-001171-23, ON/2016/6004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001171-23 .	A1 - Patientenpopulation
1540	2017-001255-31	EudraCT, Pfizer Inc., 235 East 42nd Street, New York, NY 10017. A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE LONG-TERM SAFETY, TOLERABILITY AND EFFICACY OF SUBCUTANEOUS OR INTRAVENOUS PF-06741086 IN SUBJECTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: 2017-001255-31, B7841003. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001255-31 .	A2 - Intervention
1541	2017-001271-23	EudraCT, Pfizer Inc. An Open-Label, Non-Investigational Product, Multi-Center, Lead-In Study To Evaluate At Least 6 Months Of Prospective Efficacy And Selected Safety Data Of Factor IX (FIX) Prophylaxis Replacement The: 2017-001271-23, C0371004. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-001271-23 .	A1 - Patientenpopulation
1542	2017-002281-46	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety of turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated patients with moderate or severe Haemophilia A in India: 2017-002281-46, NN7008-4304. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002281-46 .	A2 - Intervention
1543	2017-003215-19	EudraCT, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Res: 2017-003215-19, 270-301. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003215-19 .	A2 - Intervention
1544	2017-003324-67	EudraCT, Bayer AG. Multiple escalating dose study of BAY 1093884 in adults with hemophilia A or B	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		with or without inhibitors: 2017-003324-67, 19580. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003324-67 .	
1545	2017-003573-34	EudraCT, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII at a dose of 4E13 vg/kg in Hemoph: 2017-003573-34, 270-302. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003573-34 .	A2 - Intervention
1546	2017-003788-36	EudraCT, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A: 2017-003788-36, NN7088-4410. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003788-36 .	A2 - Intervention
1547	2017-003902-42	EudraCT, Consorzio Futuro in Ricerca. F9 Genotype and PK Hemophilia B International Study: 2017-003902-42, GePKHIS. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-003902-42 .	A1 - Patientenpopulation
1548	2017-004305-40	EudraCT, uniQure biopharma B.V. Phase III, open-label, single-dose, multi-center multinational trial investigating a serotype 5 adeno-associated viral vector containing the Padua variant of a codon-optimized human factor IX gene: 2017-004305-40, CT-AMT-061-02. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-004305-40 .	A1 - Patientenpopulation
1549	2018-003869-33	EudraCT, Erasmus University Medical Center. Implementation of pharmacokinetic-guided dosing of prophylaxis in hemophilia patients: 2018-003869-33, NL67754.078.18. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003869-33 .	A2 - Intervention
PharmNet.Bund			
1555	2004-000219-24	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals. A multicenter study to describe the immunogenic epitope(s) of factor VIII in previously treated patients with congenital hemophilia A who develop de novo factor VIII inhibitors while receiving factor VIII infusion therapy: 2004-000219-24.	A1 - Patientenpopulation
1556	2004-003727-12	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals, Global Medical Affairs. A Single Dose, Randomized, 2-Period Crossover Study in Patients with Hemophilia A to Evaluate the Pharmacokinetics of Refacto(B-domain deleted recombinant human factor VIII	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		(BDDrFVIII) and Advate (a full-length recombinant factor VIII (FLrFVIII): 2004-003727-12.	
1557	2005-000720-16	PharmNet.Bund, Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals, Inc. A Randomized Two-way Blinded Crossover-Design Study to Establish the Bioequivalence of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII (BDDrFVIII, ReFacto AF) With a Full-Length Recombinant Factor VIII Preparation (FLrFVIII, Advate), Followed by an Open-Label Trial of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Treated Patients With Hemophilia A: 2005-000720-16.	A2 - Intervention
1558	2006-005575-17	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. An Open-Label Study to Evaluate Prophylaxis Treatment, and to Characterize the Efficacy, Safety and Pharmacokinetics of B-Domain Deleted Recombinant Factor VIII Albumin Free (Moroctocog alfa [AF-CC]) in Children With Hemophilia A: 2006-005575-17.	A2 - Intervention
1559	2007-003718-32	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. Randomized, active-controlled, double-blind, parallel design study to evaluate the efficacy and safety of a once-a-week prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared to three times-per-week prophylaxis with rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A: 2007-003718-32.	A2 - Intervention
1560	2007-004834-18	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. PHARMACOKINETIC COMPARISON OF ADVATE rAHF-PFM WITH RECOMBINATE rAHF IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA A: A PHASE IV, PROSPECTIVE, RANDOMIZED, CONTROLLED, CROSS-OVER, SINGLE CENTER STUDY: 2007-004834-18.	A2 - Intervention
1561	2008-001563-11	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of human-cl rhFVIII, a Newly Developed Human Cell-Line Derived Recombinant FVIII Concentrate in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A: 2008-001563-11.	A2 - Intervention
1562	2008-003960-20	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeds in Previously Treated Subjects with Haemophilia A Sub-Trial: Safety and Efficacy of N8 in Prevention and Treatment of Bleeding during Surgical Procedures in Subjects with Haemophilia A: 2008-003960-20.	A2 - Intervention
1563	2008-005945-46	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of N8 in Prevention and On-demand Treatment of Bleeding Episodes in Subjects with Haemophilia A: 2008-005945-46.	A2 - Intervention
1564	2008-007997-39	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceuticals, Inc. Acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. A Postauthorization Safety Surveillance Study of Patients Switching to ReFacto AF From	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		ReFacto or Other Factor VIII Products in Usual Care Settings: 2008-007997-39.	
1565	2008-008436-93	PharmNet.Bund, Wyeth Pharmaceutical Inc. acting through its division Wyeth Research, a Pfizer Company. An Open-Label Study of the Safety and Efficacy of ReFacto AF in Previously Untreated Patients in Usual Care Settings: 2008-008436-93.	A1 - Patientenpopulation
1566	2009-010147-14	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare,A.G. A diagnostic interventional, controlled, cross-sectional evaluation of joint status using MRI in subjects with severe hemophilia A treated with primary prophylaxis, secondary prophylaxis, or on-demand therapy: 2009-010147-14.	A2 - Intervention
1567	2009-010172-21	PharmNet.Bund, Fondazione IRCCS Ca' Granda, Ospedale Maggiore Policlinico. An Investigator-initiated study on rFVIIa prophylaxis in children with haemophilia A and inhibitors: 2009-010172-21.	A1 - Patientenpopulation
1568	2009-011055-43	PharmNet.Bund, Octapharma,A.G. Clinical Study to Investigate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients With Severe Haemophilia A: 2009-011055-43.	A2 - Intervention
1569	2009-011186-88	PharmNet.Bund, FONDAZIONE CENTRO EMOFILIA E TROMBOSI ANGELO BIANCHI BONOMI. Inhibitor Development in Previously Untreated Patients (PUPs) or Minimally Blood Component-Treated Patients (MBCTPs) when Exposed to plasma-derived von Willebrand Factor-Containing Factor VIII (VWF/FVIII) Concentrates and to Recombinant Factor VIII (rFVIII) Concentrates: An Independent, International, Multicentre, Prospective, Controlled, Randomised, Open Label, Clinical Trial: 2009-011186-88.	A1 - Patientenpopulation
1570	2009-012149-43	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare,A.G. A two part randomized, cross-over, open-label trial to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety profile of plasma-protein free recombinant FVIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated subjects with severe hemophilia A under prophylaxis therapy: 2009-012149-43.	A2 - Intervention
1571	2010-018644-14	PharmNet.Bund, Octapharma,A.G. PROSPECTIVE CLINICAL STUDY IN CHILDREN WITH SEVERE HAEMOPHILIA A TO INVESTIGATE CLINICAL EFFICACY, IMMUNOGENICITY, PHARMACOKINETICS, AND SAFETY OF HUMAN-CL RHFVIII: 2010-018644-14.	A2 - Intervention
1572	2010-020113-85	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Multicentre, Interventional, Non-randomized, Open-label, Single-group Phase III Study to evaluate Plasma-Derived Antihaemophilic Factor/von Willebrand Factor Concentrate (Biostate®) for Immune Tolerance Induction in Male Paediatric Subjects with Haemophilia A (<=2%) who have Developed High-titre Antibodies to Factor VIII (Factor VIII Inhibitors): 2010-020113-85.	A1 - Patientenpopulation
1573	2010-020558-33	PharmNet.Bund, Biogen Idec Hemophilia, Inc. A-LONG: An Open-label, Multicenter Evaluation of the	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Safety, Pharmacokinetics, and Efficacy of Recombinant Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIIIFc) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Treated Subjects With Severe Hemophilia A: 2010-020558-33.	
1574	2010-023242-69	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Clinical Study to Investigate the Long-Term Efficacy, Safety, and Immunogenicity of human-cl rhFVIII in Previously Treated Patients with Severe Haemophilia A - Extension Study to GENA-01: 2010-023242-69.	A2 - Intervention
1575	2011-000181-34	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. Efficacy and Safety of B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies: 2011-000181-34.	A1 - Patientenpopulation
1576	2011-000323-33	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. A Phase 2/3, multicenter, open-label clinical study to assess the safety and efficacy of BAY86-6150 in subjects with hemophilia A or B with inhibitors, composed of 2 Parts (A & B). Part A: Sequential cohorts of four dose levels of the modified rFVIIa BAY 86-6150 assessed in a non-controlled dose response design in acutely bleeding subjects and for PK/ PD in an intra-individual crossover design compared with one fixed dose of eptacog alfa (activated) in non-bleeding subjects. Part B: Confirmatory study to further investigate the efficacy and safety of BAY 86-6150: 2011-000323-33.	A1 - Patientenpopulation
1577	2011-000410-18	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. A PHASE 3b CLINICAL STUDY TO ASSESS WHETHER REGULAR ADMINISTRATION OF ADVATE IN THE ABSENCE OF IMMUNOLOGICAL DANGER SIGNALS REDUCES THE INCIDENCE RATE OF INHIBITORS IN PREVIOUSLY UNTREATED PATIENTS WITH HEMOPHILIA A: 2011-000410-18.	A1 - Patientenpopulation
1578	2011-001142-15	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multi-national Trial Evaluating Safety and Efficacy, including Pharmacokinetics, of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) when Administered for Treatment and Prophylaxis of Bleeding in Patients with Haemophilia A: 2011-001142-15.	A2 - Intervention
1579	2011-001144-30	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Efficacy and Safety of NNC 0129-0000-1003 (N8-GP) during Surgical Procedures in Patients with Haemophilia A: 2011-001144-30.	A1 - Patientenpopulation
1580	2011-002393-23	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Phase I/III Open-label, Multicenter, Crossover Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII) Compared to Recombinant Factor VIII (rFVIII; INN: octocog alfa) in Subjects with Hemophilia A, and a Repeat PK, Safety and Efficacy Study: 2011-002393-23.	A1 - Patientenpopulation
1581	2011-003072-37	PharmNet.Bund, Biogen Idec Research Ltd. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Long-	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Term Safety and Efficacy of Recombinant Human Coagulation Factor VIII Fusion Protein (rFVIII-Fc) in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Subjects With Hemophilia A: 2011-003072-37.	
1582	2011-005210-11	PharmNet.Bund, Bayer HealthCare, A.G. A Phase II/III, multicenter, partially randomized, open label trial investigating safety and efficacy of on-demand and prophylactic treatment with BAY 94-9027 in Severe Hemophilia A: 2011-005210-11.	A1 - Patientenpopulation
1583	2012-001039-30	PharmNet.Bund, Hospital of Goethe-University. BetHäm2012: A monocenter, single-blind, randomized, 2-armed, placebo-controlled, cross-over study to investigate coagulation markers in patients with haemophilia A after administration of Betain: 2012-001039-30.	A2 - Intervention
1584	2012-001309-26	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A multicenter, open-label, multiple-dose, dose escalation study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of rVIIa-FP (CSL689) in subjects with hemophilia (A or B) and inhibitors: 2012-001309-26.	A1 - Patientenpopulation
1585	2012-001336-65	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Phase III Open-label Pharmacokinetic, Efficacy and Safety Study of rVIII-SingleChain in a Pediatric Population with Severe Hemophilia A: 2012-001336-65.	A1 - Patientenpopulation
1586	2012-001711-23	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multinational, Open-Label, Non-Controlled Trial on Safety, Efficacy and Pharmacokinetics of NNC 0129-0000-1003 in Previously Treated Paediatric Patients with Severe Haemophilia A: 2012-001711-23.	A2 - Intervention
1587	2012-002554-23	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII in Previously Untreated Patients with Severe Haemophilia A: 2012-002554-23.	A1 - Patientenpopulation
1588	2012-003280-22	PharmNet.Bund, Bristol-Myers Squibb International Corporation. Phase 3 open label study evaluating the efficacy and safety of pegylated interferon lambda-1a, in combination with ribavirin and daclatasvir, for treatment of chronic HCV infection with treatment naive genotypes 1, 2, 3 or 4 in subjects co-infected with HIV. Revised Protocol 01 - Incorporates Administrative Letter 01, Amendment 02+ Pharmacogenetics Blood Sample Amendment Number 01 - Site Specific (version 1.0, dated 15-Apr-2013): 2012-003280-22.	A2 - Intervention
1589	2012-003599-38	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. A Phase 2/3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of PEGylated Recombinant Factor VIII (BAX 855) Administered for Prophylaxis and Treatment of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: 2012-003599-38.	A2 - Intervention
1590	2012-004606-10	PharmNet.Bund, BIO PRODUCTS LABORATORY LIMITED. Multicentre, Non-controlled, Prospective, Post-Marketing Safety Study Following Long-Term Prophylactic Optivate® Treatment in Subjects with	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Severe Haemophilia A: 2012-004606-10.	
1591	2013-001359-11	PharmNet.Bund, Baxter Innovations GmbH. A Phase 3, Multi-Center, Open Label Study of Efficacy and Safety of PEGylated rFVIII (BAX 855) in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A Undergoing Surgical or Other Invasive Procedures: 2013-001359-11.	A2 - Intervention
1592	2013-001556-35	PharmNet.Bund, Octapharma, A.G. Prospective, open-label, multicentre phase 3b study to assess the efficacy and safety of individually tailored prophylaxis with Human-cl rhFVIII in previously treated adult patients with severe haemophilia A: 2013-001556-35.	A2 - Intervention
1593	2013-002236-24	PharmNet.Bund, Baxalta Innovations GmbH. A Phase 3b Continuation study of the Safety and Efficacy of PEGylated Recombinant Factor VIII (PEG-rFVIII; BAX 855) in Prophylaxis of Bleeding in Previously Treated Patients with Severe Hemophilia A: 2013-002236-24.	A2 - Intervention
1594	2013-003262-13	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A Phase III Open Label, Multicenter, Extension Study to Assess the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII (rFVIII-SingleChain, CSL627) in Subjects with Severe Hemophilia A: 2013-003262-13.	A2 - Intervention
1595	2013-003997-28	PharmNet.Bund, Octapharma Pharmazeutika Produktionsges.m.b.H. Extension Study for Patients who completed GENA-05 (NuProtect) - to Investigate Immunogenicity, Efficacy and Safety of Treatment with Human-cl rhFVIII: 2013-003997-28.	A2 - Intervention
1596	2013-004025-88	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Previously Untreated Patients with Haemophilia A An open-label single-arm multicentre non-controlled phase 3a trial investigating safety and efficacy of N8-GP in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously untreated paediatric patients with severe haemophilia A: 2013-004025-88.	A1 - Patientenpopulation
1597	2013-005512-10	PharmNet.Bund, Bioverativ Therapeutics Inc. An Open-Label, Multicenter Evaluation of the Safety and Efficacy of Recombinant Coagulation Factor VIII Fc Fusion Protein (rFVIII-Fc; BIIB031) in the Prevention and Treatment of Bleeding in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A: 2013-005512-10.	A1 - Patientenpopulation
1598	2014-002356-27	PharmNet.Bund, Merck Sharp & Dohme Corp., a subsidiary of Merck & Co.,. A Phase III Double Blind Clinical Trial to Study the Efficacy and Safety of the Combination Regimen of MK-5172 and MK-8742 in Subjects with Chronic HCV GT1, GT4 and GT6 Infection with Inherited Blood Disorders with and without HIV Co-Infection: 2014-002356-27.	A1 - Patientenpopulation
1599	2014-005477-37	PharmNet.Bund, Baxalta Innovations GmbH. Phase 3, prospective, randomized, multi-center clinical study comparing the safety and efficacy of BAX 855 following PK-guided prophylaxis targeting two different FVIII trough levels in subjects with severe	A2 - Intervention

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
		Hemophilia A: 2014-005477-37.	
1600	2015-002136-40	PharmNet.Bund, Baxalta Innovations GmbH. 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.	A1 - Patientenpopulation
1601	2015-002866-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2015-002866-21.	A1 - Patientenpopulation
1602	2015-005327-63	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A multi-centre, comparative, double blind, randomised cross-over trial investigating single dose pharmacokinetics and safety of turoctocog alfa pegol from the pivotal process and turoctocog alfa pegol from the commercial process in patients with severe haemophilia A: 2015-005327-63.	A2 - Intervention
1603	2016-000073-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-000073-21.	A1 - Patientenpopulation
1604	2016-000614-29	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. A Multi-Centre Trial Evaluating Efficacy and Safety of Prophylactic Administration of Concizumab in Patients with Severe Haemophilia A without Inhibitors: 2016-000614-29.	A2 - Intervention
1605	2016-001463-36	PharmNet.Bund, Genzyme Corporation. ATLAS-INH: A Phase 3 study to evaluate the efficacy and safety of fitusiran in patients with hemophilia A or B, with inhibitory antibodies to factor VIII or IX: 2016-001463-36.	A1 - Patientenpopulation
1606	2016-002396-99	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety, tolerability, and pharmacokinetics study of single and multiple subcutaneous doses of turoctocog alfa pegol in patients with haemophilia A: 2016-002396-99.	A2 - Intervention
1607	2016-002510-50	PharmNet.Bund, CSL Behring GmbH. A low-interventional Multicentre Post-Authorisation Safety Study for Voncento/Biostate/Aleviate for Routine Prophylaxis, Treatment of Bleeding Events and/or Surgery in Male Subjects with Haemophilia A: 2016-002510-50.	A2 - Intervention
1608	2016-003821-40	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Evaluation of safety following Immune Tolerance Induction treatment with turoctocog alfa in patients with haemophilia A following inhibitor development in NN7170-4213 trial: 2016-003821-40.	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
1609	2016-004366-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25.	A1 - Patientenpopulation
1610	2017-000065-73	PharmNet.Bund, Swedish Orphan Biovitrum AB. A Non-Controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Immune Tolerance Induction Performed with rFVIII Fc within a Timeframe of 60 Weeks in Severe Haemophilia A Patients with Inhibitors who have Failed Previous Immune Tolerance Induction Therapies: 2017-000065-73.	A1 - Patientenpopulation
1611	2017-000373-36	PharmNet.Bund, Bioverativ Therapeutics Inc. A Non-controlled, Open-Label, Multicenter, Study of Efficacy of rFVIII Fc for Immune Tolerance Induction (ITI) in Severe Hemophilia A Subjects with Inhibitors Undergoing the First ITI Treatment: 2017-000373-36.	A1 - Patientenpopulation
1612	2017-003215-19	PharmNet.Bund, BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 3 Open-Label, Single-Arm Study To Evaluate The Efficacy and Safety of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Residual FVIII Levels ≤ 1 IU/dL Receiving Prophylactic FVIII Infusions: 2017-003215-19.	A2 - Intervention
1613	2017-003788-36	PharmNet.Bund, Novo Nordisk A/S. Safety and Efficacy of turoctocog alfa pegol (N8-GP) in Prophylaxis and Treatment of Bleeds in Previously N8-GP Treated Patients with Severe Haemophilia A: 2017-003788-36.	A2 - Intervention

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Register	Trefferzahl (Anhang-4B)	Ausgeschlossene Registereinträge	Eingeschlossene Registereinträge
ClinicalTrials.gov	9	7	2
WHO ICTRP	20	15	5
EU-CTR	5	3	2
PharmNet.Bund	4	3	1
Summe	$\Sigma = 38$	$\Sigma = 28$	$\Sigma = 10$

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov			
1	NCT02622321	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic Emicizumab Versus no Prophylaxis in Hemophilia A Participants With Inhibitors: NCT02622321, BH29884 2015-002866-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321 .	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
2	NCT02795767	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche Chugai Pharmaceutical. A Study of Emicizumab Administered Subcutaneously (SC) in Pediatric Participants With Hemophilia A and Factor VIII (FVIII) Inhibitors: NCT02795767, BH29992 2016-000073-21. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767 .	A1 - Patientenpopulation
3	NCT03154437	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437 .	A1 - Patientenpopulation
4	NCT03191799	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT03191799, MO39129 2016-004366-25. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799 .	A1 - Patientenpopulation
5	NCT03315455	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455 .	A5 - Studiendauer
6	NCT03361137	ClinicalTrials.gov, Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137 .	A1 - Patientenpopulation
7	NCT03380780	ClinicalTrials.gov, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780	A1 - Patientenpopulation
WHO ICTRP			
8	CTRI/2018/03/012421	WHO ICTRP, F HoffmannLa Roche Ltd. A clinical trial to study the safety and tolerability of prophylactic Emicizumab in Hemophilia A patients: CTRI/2018/03/012421, MO39129_Protocol Version 2.0 dated 02 Jun 2017; 2018. URL: http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751	A1 - Patientenpopulation
9	EUCTR2015-002866-21-DE	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Prophylactic EMICIZUMAB versus No Prophylaxis in Hemophilia A Patients with Inhibitors: EUCTR2015-002866-21-DE, BH29884;NCT02622321; 2015. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
10	EUCTR2016-000073-21-ES	WHO ICTRP, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Phase III Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Pharmacokinetics of Emicizumab in Hemophilia A Pediatric Patients With Inhibitors: EUCTR2016-000073-21-ES, BH29992; 2016. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21	A1 - Patientenpopulation
11	EUCTR2016-004366-25-PT	WHO ICTRP, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Clinical Trial to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Emicizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: EUCTR2016-004366-25-PT, MO39129; 2017. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25	A1 - Patientenpopulation
12	JPRN-JapicCTI-121934	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-121934; 2012. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934	A2 - Intervention
13	JPRN-JapicCTI-132195	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Extension study of the Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-132195; 2013. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195	A2 - Intervention
14	JPRN-JapicCTI-152888	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Relative and Absolute Bioavailability Study of ACE910 in Healthy Adult Male Volunteers: JPRN-JapicCTI-152888; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888	A1 - Patientenpopulation
15	JPRN-JapicCTI-153041	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-153041, NCT02622321; 2015. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041	A1 - Patientenpopulation
16	JPRN-JapicCTI-163298	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd. Phase III clinical trial of emicizumab in hemophilia A pediatric patients with inhibitors: JPRN-JapicCTI-163298, NCT02795767; 2016. URL: http://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298	A1 - Patientenpopulation
17	JPRN-UMIN000032515	WHO ICTRP, Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection General Drug Use Surveillance(in Hemophilia A with Inhibitors): JPRN-UMIN000032515; 2018. URL: https://upload.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081	A1 - Patientenpopulation
18	NCT03154437	WHO ICTRP, Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437	A1 - Patientenpopulation

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
19	NCT03191799	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Prophylactic Efficizumab in Hemophilia A Patients With Inhibitors: NCT03191799, 2016-004366-25; MO39129; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799	A1 - Patientenpopulation
20	NCT03315455	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Efficizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455	A5 - Studiendauer
21	NCT03361137	WHO ICTRP, Genentech, Inc. Study of Efficizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A and Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137	A1 - Patientenpopulation
22	NCT03380780	WHO ICTRP, Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Efficizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308; 2017. URL: https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780	A1 - Patientenpopulation
EU-CTR			
23	2015-002866-21 , BH29884	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS ...: 2015-002866-21 BH29884. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2015-002866-21 .	A1 - Patientenpopulation
24	2016-000073-21, BH29992	EudraCT, Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIA: 2016-000073-21, BH29992. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21 .	A1 - Patientenpopulation
25	2016-004366-25, MO39129	EudraCT, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25, MO39129. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25 .	A1 - Patientenpopulation
PharmNet.Bund			

#	Studiennummer	Zitat	Ausschlussgrund
26	2015-002866-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2015-002866-21.	A1 - Patientenpopulation
27	2016-000073-21	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND PHARMACOKINETICS OF ONCE WEEKLY SUBCUTANEOUS ADMINISTRATION OF EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PEDIATRIC PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-000073-21.	A1 - Patientenpopulation
28	2016-004366-25	PharmNet.Bund, F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE III B CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: 2016-004366-25.	A1 - Patientenpopulation

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 4-154 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 4-154 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-154 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 3 (BH30071)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Primäres Ziel: Untersuchung der Wirksamkeit einer Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zu keiner Prophylaxe (Bedarfsbehandlung) bei Patienten mit angeborener Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, basierend auf folgendem Endpunkt: - Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate (ABR); Sekundäre Ziele: Untersuchung der Wirksamkeit einer Emicizumab-Prophylaxe, basierend auf folgendem Endpunkt: - Veränderung der Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, und aller Blutungsepisoden im Vergleich zur historischen Blutungsrate der Patienten, operationalisiert als ABR; Untersuchung der Wirksamkeit einer Emicizumab-Prophylaxe (1,5 mg/kg/Woche oder 3 mg/kg/alle zwei Wochen subkutan) im Vergleich zu keiner Prophylaxe bei Patienten, die zuvor eine Bedarfsbehandlung mit FVIII erhalten haben, basierend auf folgendem Endpunkten: - Veränderung weiterer Blutungsarten (alle Blutungen, Spontanblutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR, - Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patienten, operationalisiert durch die Fragebögen zur Lebensqualität Haem-A-QoL (Patienten ≥ 18 Jahre) oder Haemo-QoL-Short Form (Patienten zwischen 12 und 17 Jahren) nach 24 Wochen, - Veränderung des Gesundheitszustands der Patienten, operationalisiert durch den Index Utility Score und die visuelle Analogskala (VAS) des EQ-5D-5L nach 24 Wochen; Untersuchung der Wirksamkeit einer Emicizumab-Prophylaxe (1,5 mg/kg/Woche subkutan) bei Patienten, die zuvor prophylaktisch mit FVIII behandelt wurden, mittels eines intraindividuellen Vergleichs, basierend auf folgendem Endpunkt: - Dauerhafte adäquate Kontrolle von Blutungen durch Analyse der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, und aller Blutungsepisoden, operationalisiert als ABR; Explorative Ziele: - Patientenzufriedenheit, operationalisiert durch den Fragebogen zur Behandlungszufriedenheit SQ-ISHI, - Behandlungspräferenz, operationalisiert durch die Umfrage EmiPref, - Unterschiede in der Anzahl von Abwesenheitstagen Schule/Beruf, - Unterschiede in der Anzahl von Hospitalisierungstagen, - Wirkung einer Emicizumab-Prophylaxe auf die physische

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Aktivität im Vergleich zu Studienbeginn, - Wirkung einer Emicizumab-Prophylaxe auf die physische Aktivität im Vergleich zu keiner Prophylaxe; Verträglichkeitsziele: Verträglichkeit, operationalisiert durch die Erhebung von: - Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UEs), - Inzidenz und Schweregrad von thromboembolischen Ereignissen, - Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten, - Inzidenz von Laborauffälligkeiten, - Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle, - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten, - Inzidenz von schwerer Hypersensitivität, Anaphylaxie oder anaphylaktoider Reaktionen, - Inzidenz und Schweregrad thrombotischer Mikroangiopathie (hinzugefügt im Rahmen der Protokolländerung Nr. 2), - Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab, - Inzidenz von De novo-Bildung von FVIII-Hemmkörpern bei Patienten, die eine Emicizumab-Prophylaxe erhalten; Pharmakokinetische Ziele: - Charakterisierung pharmakokinetischer Parameter (Emicizumab Talspiegel, C_{trough}) im Laufe der Studie; Biomarker-Ziele: - Untersuchung potentieller pharmakodynamischer Emicizumab-Biomarker, inklusive (aber nicht ausschließlich) aktivierter Partieller Thromboplastinzeit (aPTT), Thrombinbildung und FVIII-Aktivität; Statistische Hypothese: Formale Hypothesentests wurden nur für den randomisierten Vergleich Arm A versus Arm $C_{\text{Kontrolle}}$, Arm B versus Arm $C_{\text{Kontrolle}}$ sowie für die intraindividuellen Vergleiche in Arm A, Arm B und Arm D durchgeführt Der Vergleich der Anzahl der Blutungsepisoden zwischen den randomisierten Behandlungsarmen wurde mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells durchgeführt. Dabei wurde die Anzahl der Blutungen eines Patienten in Abhängigkeit von seiner Behandlung modelliert. Um unterschiedliche Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, wurde der Zeitraum, den jeder einzelne Patient in der Studie verbrachte, als Offset-Variable mit in das Modell aufgenommen. Dieses analytische Modell schätzte das Ratenverhältnis, λ_i/λ_c, welches das Blutungsrisiko unter einer Emicizumab-Prophylaxe (λ_i) im Vergleich zu keiner Prophylaxe (λ_c) quantifizierte. Für den Vergleich der Blutungsrate im intraindividuellen Vergleich wurde das gleiche negativ-binomiale Regressionsmodell verwendet, jedoch zusätzlich ein „REPEATED“ Statement mit aufgenommen,

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		um Messwiederholungen zu berücksichtigen. Eine hierarchische Teststrategie, die sowohl den primären Endpunkt als auch ausgewählte sekundäre Endpunkte umfasste, wurde eingesetzt, um das Problem des multiplen Testens zu berücksichtigen; für die primäre Analyse war dabei die Dosierung von 1,5 mg/kg/Woche der erste Test zum Vergleich mit dem Kontrollarm, die Dosierung von 3 mg/kg/alle zwei Wochen war der zweite Vergleich. Für die Analyse des primären Endpunkts (behandelte Blutungen zwischen Arm A und Arm C_{Kontrolle} bzw. Arm B und Arm C_{Kontrolle}) wurde ein globaler Ansatz angewendet. Dafür wurde die SAS Prozedur PROC GENMOD mit einem kategorialen Effekt für die Behandlung und einem passenden Contrast Statement verwendet. Die folgende Nullhypothese war dabei jeweils zu prüfen: • H_0 (Nullhypothese): Ratenverhältnis = 1 versus • H_1 (Alternativhypothese): Ratenverhältnis $\neq 1$ Statistische Signifikanz wurde mittels eines zweiseitigen Alpha-Niveaus von 0,05 basierend auf dem Wald-Test kontrolliert. Die Blutungsraten für Emicizumab-Prophylaxe und für keine Prophylaxe sowie das Ratenverhältnis wurden jeweils zusammen mit 95 %igen KIs dargestellt. Die Analyse von sekundären Endpunkten, die in die hierarchische Testfolge eingebunden waren, erfolgte analog zur Analyse des primären Endpunkts.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der HAVEN 3 handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, offene klinische Phase III-Studie, in die Patienten (≥ 12 Jahre) mit einer schweren Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper eingeschlossen werden. Vor Aufnahme in die HAVEN 3 konnten Patienten an einer NIS teilnehmen. Diese NIS (BH29768) wurde initiiert, um die Anzahl und Art der Blutungen sowie aktuelle Prophylaxe- oder Bedarfsbehandlungen mit FVIII bei Patienten mit Hämophilie A, einschließlich Patienten ohne FVIII-Hemmkörper, zu dokumentieren. Zudem wurden Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und zum Gesundheitszustand der Patienten sowie zur Verträglichkeit gesammelt. Die Daten, die in der NIS erhoben wurden, wurden für einen a priori im Studienprotokoll festgelegten intraindividuellen Vergleich der Patienten hinsichtlich sekundärer Endpunkte verwendet. Die Daten dienten als historische Kontrollen. In der HAVEN 3 wurden Patienten, in Abhängigkeit ihrer vorherigen Behandlung, auf folgende vier Arme verteilt. Eine Randomisierung erfolgte nur zwischen den Armen A, B und C (Zuteilungsverhältnis 2:2:1): • Arm A (N = 36): Emicizumab-Prophylaxe (3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 1,5 mg/kg/Woche subkutan); zuvor Bedarfsbehandlung mit FVIII und ≥ 5 Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Arm B (N = 35): Emicizumab-Prophylaxe (3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen, gefolgt von 3 mg/kg/alle zwei Wochen subkutan); zuvor Bedarfsbehandlung mit FVIII und ≥ 5 Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn; • Arm C_{Kontrolle} (N = 18): Kontrollarm. Keine Prophylaxe, aber weiterführende Bedarfsbehandlung mit FVIII; zuvor Bedarfsbehandlung mit FVIII und ≥ 5 Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn; • Arm D (N = 63): Keine Randomisierung. Emicizumab-Prophylaxe (Emicizumab-Dosis entsprechend Arm A); zuvor Prophylaxe mit FVIII. Um zusätzliche Daten zur Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erhalten, wurde den Patienten, die zuvor eine Bedarfsbehandlung mit FVIII, aufgrund der Randomisierung aber keine Prophylaxe mit Emicizumab (Arm C_{Kontrolle}) erhalten haben, eine Emicizumab-Prophylaxe angeboten (gleiche Dosis und Dosierschema wie Patienten in Arm B), sobald die Beobachtungsdauer von 24 Wochen abgeschlossen war (Wechsel zu Arm C_{Emi}). Zudem hatten alle Patienten die Möglichkeit, die Behandlung nach mindestens 24 Wochen unter Emicizumab-Prophylaxe fortzuführen, solange sie nach Ermessen des Prüfarztes einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zogen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 03.02.2016 (Version 1) wurde insgesamt zweimal verändert. Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 12.09.2016: Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Entfernen der spezifischen prophylaktischen FVIII-Dosis und -Frequenz aus dem definierten FVIII-Prophylaxeregime beim Einschlusskriterium für Patienten, die zuvor mit einer FVIII-Prophylaxe behandelt wurden (Arm D). Dadurch wurde die Definition einer adäquaten Prophylaxe unter Berücksichtigung der bekannten pharmakokinetischen Variabilität zwischen den Patienten verbessert. • Die Kriterien zur Steigerung der Emicizumab-Dosis wurden modifiziert, um die Subpopulation der Patienten mit dem potentiell größten Nutzen einer erhöhten Emicizumab-Dosis genauer zu definieren. • Ergänzung bei welchen Blutungen (behandelte Blutungen und/oder alle Blutungen) Wirksamkeitsanalysen durchgeführt wurden, da einige Patienten möglicherweise Blutungen berichtet haben, die nicht behandelt wurden. • Die Spontanblutungsrate wurde als neuer sekundärer Wirksamkeitsendpunkt ergänzt. • Aktualisierung des Abschnitts zur Verträglichkeit hinsichtlich eines Falls von atypischem hämolytisch-urämischem Syndrom (aHUS) und eines Falls von Sinus-cavernosus-Thrombose. Bei beiden Fällen handelte es sich um Hämophilie A-Patienten, die Bypassing-Präparate in der HAVEN 1 (BH29884) erhielten. • Entfernen des optionalen Abschnitts zur Zwischenanalyse aus dem Protokoll, da keine Zwischenanalysen für diese Studie erwartet wurden.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Patienten hatten die Möglichkeit, das Emicizumab-Volumen von bis zu zwei Durchstechflaschen in einer Injektionsspritze zu kombinieren, um die Anzahl an benötigten subkutanen Injektionen zu reduzieren. Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 30.11.2016: Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Aktualisierung des Abschnitts zur Verträglichkeit mit den neuesten Verträglichkeitsinformationen hinsichtlich zweier Fälle von thrombotischer Mikroangiopathie und zweier Patienten, die thromboembolische Ereignisse in der HAVEN 1 (BH29884) entwickelten. Es handelte sich um Hämophilie A-Patienten mit FVIII-Hemmkörpern, die Bypassing-Präparate erhielten. Der Abschnitt zu den mit Emicizumab verbundenen Risiken wurde entsprechend aktualisiert und die mikroangiopathische hämolytische Anämie/thrombotische Mikroangiopathie wurde als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse neu klassifiziert. Darüber hinaus wurden Inzidenz und Schweregrad der thrombotischen Mikroangiopathie als neuer Verträglichkeitsendpunkt hinzugefügt. • Ergänzung eines Leitfadens zur Anwendung von FVIII in Verbindung mit Emicizumab. • Ersetzen des Wilcoxon-Rangsummentests durch den Van Elteren Test als statistisches Backupverfahren für die Primäranalyse, damit eine stratifizierte Analyse durchgeführt werden kann. • Der Vollständigkeit und Verständlichkeit halber wurden Leitlinien zur Dosierung und Überwachung von Bypassing-Präparaten bei Patienten mit Emicizumab-Behandlung ergänzt, auch wenn die Anwendung von Bypassing-Präparaten bei Patienten ohne FVIII-Hemmkörper unwahrscheinlich ist.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Unterzeichnete Einverständniserklärung; • Fähigkeit, das Studienprotokoll einzuhalten (nach Einschätzung des Prüfarztes); • Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, Behandlungspläne, Labortests sowie weitere Studienuntersuchungen einzuhalten, einschließlich des Ausfüllens vom Fragebögen zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte sowie zur Erfassung von Blutungen und dem Verbrauch von Arzneimitteln unter Verwendung eines elektronischen Gerätes; • Alter ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; • Körpergewicht ≥ 40 kg zum Zeitpunkt des Screenings; • Diagnose einer schweren, angeborenen Hämophilie A (endogenes FVIII-Level $< 1\%$); • Negativer FVIII-Hemmkörper-Test (d. h. $< 0,6$ Bethesda-Einheiten) innerhalb von 8 Wochen vor Studieneintritt; • Keine dokumentierten FVIII-Hemmkörper (d. h. $< 0,6$ Bethesda-Einheiten), eine FVIII-Halbwertszeit < 6 Stunden oder eine

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		FVIII-Recovery < 66 % in den letzten 5 Jahren; • Patienten, die eine Immuntoleranzinduktion (ITI) mindestens 5 Jahre vor dem Screening erfolgreich abgeschlossen haben, sind geeignet, vorausgesetzt es gibt keinen Nachweis erneuter FVIII-Hemmkörper (permanent oder temporär), was durch eine FVIII-Hemmkörper-Detektion, eine FVIII-Halbwertszeit < 6 Stunden oder eine FVIII-Recovery < 66 % angezeigt sein kann (111); • Detaillierte Dokumentation der Prophylaxe- oder Bedarfsbehandlung mit FVIII sowie der Anzahl an Blutungsepisoden mindestens über die letzten 24 Wochen; • Bei Patienten vorher ohne Prophylaxe (Bedarfsbehandlung), ≥ 5 Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt; • Patienten, die für mindestens die vorangegangenen 24 Wochen eine FVIII-Prophylaxe erhalten haben, konnten unabhängig von der Anzahl an Blutungen in diesem Zeitraum eingeschlossen werden; Voraussetzung zum Einschluss war eine durch den Prüfarzt bescheinigte adäquate Prophylaxetherapie; • Mindestens 40 Patienten mit FVIII-Prophylaxe, die im Rahmen der NIS (BH29768) mindestens 24 Wochen beobachtet wurden, sollten eingeschlossen werden; • Ausreichende hämatopoetische Funktion, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{L}$ und Hämoglobinlevel $\geq 8\text{ g/dL}$ ($4,97\text{ mmol/L}$) zum Zeitpunkt des Screenings; • Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin $\leq 1,5$-fach der oberen Grenze des institutionellen Normwertbereichs (ULN, upper limit of normal) (ausschließlich Morbus Meulengracht) sowie AST und ALT ≤ 3-fach ULN zum Zeitpunkt des Screenings; keine klinischen Anzeichen oder bekannte Labor- oder radiologische Nachweise, die auf eine Zirrhose hinweisen; • Ausreichende Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin $\leq 2,5$-fach ULN und Kreatinin-Clearance $\geq 30\text{ mL/min}$ (Cockcroft-Gault-Formel); • Für Frauen im gebärfähigen Alter: Vereinbarung, während der Behandlungsdauer und mindestens fünf Eliminationshalbwertszeiten (24 Wochen) nach der letzten Gabe der Studienmedikation enthaltsam zu bleiben oder hocheffektive Verhütungsmethoden (Versagensquote < 1 % pro Jahr; genehmigt von den lokalen Gesundheitsbehörden und Ethikkommissionen) zu verwenden. Als gebärfähig gilt eine Frau, wenn sie postmenarchal, prämenopausal (≥ 1 Jahr Amenorrhoe, ohne dass ein anderer Grund als Menopause in Frage kommt) ist und wenn sie keine chirurgische Sterilisation vornehmen ließ (Entfernung der Eierstöcke und/oder des Uterus). Beispiele für hochwirksame Verhütungsmethoden mit einer jährlichen Versagerquote < 1 % umfassen die ordnungsgemäße Anwendung kombinierter oraler oder injizierter hormoneller Kontrazeptiva, bilaterale Tubenligatur, Sterilisation des männlichen Partners, Intrauterinsysteme, die Hormone abgeben, und Intrauterinsysteme aus Kupfer. Die Verlässlichkeit der sexuellen Enthaltensamkeit sollte in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie und die bevorzugte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		und gewohnte Lebensweise des Patienten evaluiert werden. Periodische Enthaltbarkeit (bestimmt z. B. kalendarisch, (post-) ovulationsbasiert, symptothermal) und Coitus Interruptus sind keine akzeptierten Verhütungsmethoden. <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere angeborene oder erworbene Blutgerinnungsstörungen (keine Hämophilie A); • Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der 48 Wochen vor dem Screening, nach Ansicht des Prüfarztes; • Vorangegangene (innerhalb der letzten 12 Monate) oder aktuelle Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung (mit Ausnahme einer vorangegangenen katheterassoziierten Thrombose, für die aktuell keine antithrombotische Behandlung stattfindet) oder Anzeichen einer thromboembolischen Erkrankung; • Weitere Erkrankungen (z. B. bestimmte Autoimmunerkrankungen), die das Risiko einer Blutung oder einer Thrombose erhöhen können; • Eine klinisch relevante Hypersensitivität in der Vergangenheit, die in Bezug zu einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Bestandteilen der Emicizumab-Injektion steht; • Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von < 200 Zellen/µL innerhalb der letzten 24 Wochen vor dem Screening. HIV-Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200 Zellen/µL, die alle anderen Kriterien erfüllen, sind geeignet. • Einnahme systemischer Immunmodulatoren (z. B. Interferon) zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie oder geplante Einnahme während der Studienlaufzeit, mit Ausnahme einer antiretroviralen Behandlung; • Patienten mit einem hohen Risiko für eine thrombotische Mikroangiopathie (TMA) (z. B. Fälle thrombotischer Mikroangiopathien in der medizinischen oder familiären Historie), nach Ansicht des Prüfarztes; • Bestehende Erkrankung, Behandlung oder Auffälligkeiten in klinischen Laboruntersuchungen, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, oder die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des pU eine sichere Teilnahme des Patienten an der Studie sowie Beendigung der Studie oder Interpretation der Studienergebnisse ausschließen würde; • Geplante Operation (mit Ausnahme kleinerer Eingriffe wie Zahnextraktion oder Inzision und Drainage) während der Studienlaufzeit; • Einnahme folgender Medikamente: - Emicizumab in einer vorherigen klinischen Studie; - Ein Prüfarzneimittel zur Behandlung oder Reduktion des Risikos hämophiler Blutungen im Zeitraum von fünf Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation; - Ein nicht mit der Hämophilie verbundenes Prüfarzneimittel innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten, je

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		nachdem welcher Zeitraum kürzer ist; • Mangelnde Fähigkeit dem Studienprotokoll zu folgen, nach Ansicht des Prüfarztes; • Schwangerschaft oder Stillzeit oder die Absicht, während der Studienlaufzeit schwanger zu werden; • Nicht postmenopausale (≥ 48 Wochen nicht Therapie-induzierte Amenorrhoe) oder sterilisierte Frauen müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation vorweisen.
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von den Firmen F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. durchgeführt. Insgesamt nahmen 39 Prüfzentren in 14 Ländern teil: Australien (3), Costa Rica (1), Frankreich (3), Deutschland (1), Irland (1), Italien (2), Japan (7), Polen (4), Südafrika (1), Südkorea (1), Spanien (2), Taiwan (3), Vereinigtes Königreich (2), USA (8).
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Emicizumab wird generell subkutan verabreicht. Patienten in Arm A, B und D erhielten eine Emicizumab-Prophylaxe, während Patienten in Arm C_{Kontrolle} eine Bedarfsbehandlung mit FVIII erhielten. Patienten in Arm C_{Kontrolle} hatten nach 24 Wochen in der Studie die Möglichkeit, auf Emicizumab-Prophylaxe zu wechseln (Arm C_{Emi}); Emicizumab wurde mit einer Anfangsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen verabreicht, gefolgt von 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich bzw. 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen. Die wöchentliche Dosis konnte auf 3 mg/kg Körpergewicht erhöht werden, falls mehr als vier Blutungen innerhalb der ersten 24 Wochen unter Emicizumab-Prophylaxe bei Patienten in Arm A, B oder C_{Emi} auftraten. Dahingegen war eine Dosissteigerung in Arm D direkt nach der zweiten Blutung möglich. Nach 24 Wochen unter Emicizumab-Prophylaxe hatten die Patienten die Möglichkeit, die Behandlung fortzuführen, solange sie nach Ermessen des Prüfarztes einen klinischen Nutzen aus der Behandlung zogen.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Primäres Zielkriterium • Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Der Blutung folgt direkt eine Behandlung mit mindestens einer Hämophilie-Medikation, die im BMQ als „Behandlung einer Blutung“ dokumentiert ist, unabhängig der Zeit zwischen Behandlung und der vorangegangenen Blutung. Eine Blutung und deren Behandlung wird als zusammengehörig angesehen (d. h. eine Behandlung gehört immer zu einer Blutung) mit folgender Ausnahme: Im Falle mehrerer Blutungsereignisse an einem Tag wird die darauffolgende Behandlung als zugehörig für jede dieser Blutungen bewertet. Sekundäre Zielkriterien • Anzahl aller Blutungsepisoden, definiert wie folgt: Unter diesem Endpunkt werden alle Blutungen gewertet, unabhängig davon, ob eine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		erfolgte oder nicht, mit folgender Ausnahme: Blutungen aufgrund von Operationen oder medizinischen Eingriffen werden, wie beim Endpunkt behandelte Blutungen, nicht berücksichtigt. Die Blutungen müssen die angepassten Kriterien der ISTH erfüllen. Die unten aufgeführte 72-Stunden Regel wird für behandelte und nicht behandelte Blutungen getrennt angewendet. Für nicht behandelte Blutungen wird der Zeitraum einer behandlungsfreien Zeit ab der Blutung selbst berechnet. Damit wird eine nicht behandelte Blutung als neue Blutung gewertet, wenn sie mehr als 72 Stunden nach den ersten Symptomen der vorangegangenen Blutung oder nach der letzten Behandlung einer vorangegangenen Blutung auftritt. • Anzahl der Spontanblutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Blutungen, für die kein offensichtlicher Auslöser wie z. B. eine traumatische Verletzung oder eine Operation/medizinischer Eingriff vorliegt. • Anzahl der Gelenkblutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Blutungen, für die die Blutungsart „Gelenk“ im BMQ dokumentiert ist und für die mindestens eines der folgenden Symptome dokumentiert wurde: vermehrte Schwellung oder ein Wärmegefühl der Haut über dem Gelenk und/oder vermehrter Schmerz, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit oder Schwierigkeiten in der Gelenknutzung (im Vergleich zu Studienbeginn). • Anzahl der Zielgelenkblutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Ein Zielgelenk wird als solches gewertet, wenn mindestens drei Blutungen in das gleiche Gelenk innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studieneintritt auftraten. Blutungen in Zielgelenken im Rahmen des Wirksamkeitszeitraums werden aus der Dokumentation von Gelenkblutungen abgeleitet. Dafür wird gezählt, wie viele Blutungen in Gelenken auftraten, die zu Studienbeginn als Zielgelenke definiert wurden. Als Zielgelenke kommen hauptsächlich in Frage: Schulter, Ellbogen, Handgelenk, Finger/Daumen, Hüfte, Knie, Fußknöchel, Fußsohle/Ferse und Zehen. Linke und rechte Seite des gleichen Gelenktyps gelten als zwei unterschiedliche Gelenke. <u>72-Stunden Regelung (gilt für alle Blutungsendpunkte):</u> Zwei Blutungen der gleichen Blutungsart (z. B. Gelenkblutung, Muskelblutung, andere) und der gleichen anatomischen Lokalisation werden als eine Blutung gewertet, wenn die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Behandlung der ersten Blutung auftritt. Die letzte Behandlung ist definiert als die letzte Behandlung im Zusammenhang mit der Blutung, bevor eine neue Blutung an derselben oder an einer anderen Stelle auftritt. <u>Gesundheitsbezogene Lebensqualität</u> • Haem-A-QoL / Haemo-QoL-SF Aufgrund unterschiedlicher Messungen werden die beiden Fragebögen (Haem-A-QoL (Erwachsene) und Haemo-QoL-SF (Jugendliche)) getrennt ausgewertet; • EQ-5D-5L Index Utility Score (UK Value Set) und VAS werden nach 24

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Wochen untersucht; Datenerhebung Patientenberichtete Daten wurden elektronisch mittels zweier unterschiedlicher Geräte erfasst. Daten bezüglich aufgetretener Blutungen sowie Hämophilie A-Medikation, einschließlich Emicizumab, wurden mithilfe des BMQ unter Verwendung eines mobilen Endgeräts erfasst. Für die Abfrage der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des Gesundheitszustands, der Abwesenheitstage von Schule/Beruf und für die Fragebögen zur Therapiezufriedenheit/-präferenz wurde ein Tablet am Prüfzentrum verwendet. Nach Erfassung der Daten mit dem jeweiligen Gerät, wurden die Daten gespeichert und automatisch über das Gerät an die zentrale Datenbank des Vendors weitergeleitet. <u>Blutungen und Hämophilie A-Medikation</u> Patienten waren angehalten, alle Blutungen (einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation, Symptome) und Behandlung ihrer Erkrankung, einschließlich Emicizumab, in den BMQ einzutragen. Dieser wurde vom pU im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Emicizumab entwickelt und validiert. Das Gerät wurde den Patienten vom jeweiligen Prüfzentrum zur Verfügung gestellt und verblieb bis zum Ende der Studie beim Patienten, um aufgetretene Blutungen und die Hämophilie A-Medikationen zu dokumentieren. Sollte ein Patient keine Blutungen haben oder in einer Woche keine Behandlung erhalten, wurde dies ebenfalls elektronisch erfasst. Dem Patienten war es zudem möglich, Daten bezüglich Blutungen und Behandlung bis zu sieben Tage nachträglich einzutragen. Dieses Zeitfenster zur retrospektiven Datenerfassung wurde in Bezug auf den Recall-Bias als akzeptabel betrachtet und eingeführt, um die Vollständigkeit der Datenerhebung zu optimieren. Falls es dem Patienten aus irgendeinem Grund nicht möglich war, die Daten innerhalb dieses Zeitfensters einzutragen, wurde dies vom Prüfarzt vorgenommen (durch ein webbasiertes Dateneingabesystem). In diesem Fall wurden jedoch Symptome in Bezug auf Gelenk- oder Muskelblutungen nicht erhoben, da der Patient sich an diese womöglich nicht mehr zuverlässig erinnern konnte. Die vom Patienten eingetragenen Daten wurden vom pU hinsichtlich klarer Inkonsistenzen zum eCRF geprüft; identifizierte Inkonsistenzen wurden an den Prüfarzt weitergeleitet, um diese mit dem Patienten abzuklären. Daten zu weiteren patientenberichteten Endpunkten (Haem-A-QoL, Haemo-QoL-SF, EQ-5D-5L, EmiPref und Fragen zur Anzahl der Abwesenheitstage von Schule/Beruf) wurden anhand eines Tablets im Prüfzentrum bei den jeweiligen geplanten Studienvisiten erfasst. Alle Angaben mussten vor der Gabe jeglicher Studienmedikation erfolgen.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ergänzung eines weiteren sekundären Wirksamkeitsendpunkts Mit der ersten Änderung des Studienprotokolls wurde die Anzahl der Spontanblutungen als weiterer Wirksamkeitsendpunkt eingeführt. Ergänzung eines weiteren Verträglichkeitsendpunkts Die mikroangiopathische hämolytische Anämie/thrombotische Mikroangiopathie wurde als unerwünschtes Ereignis von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		besonderem Interesse neu klassifiziert, und mit der zweiten Änderung des Studienprotokolls wurden Inzidenz und Schweregrad der thrombotischen Mikroangiopathie als weiterer Verträglichkeitsendpunkt hinzugefügt.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Die Bestimmung der Fallzahlen der vorliegenden Studie beruht hauptsächlich auf klinischen Überlegungen und berücksichtigt die begrenzte Anzahl an Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, die zur Teilnahme an klinischen Studien verfügbar sind. Zudem war es das Ziel, ausreichende Daten zur Beurteilung der Verträglichkeit und Wirksamkeit von Emicizumab zu sammeln. Mithilfe von East[®], Version 6 (Cytel, Cambridge, MA), wurde für die Berechnung des primären Endpunkts eine Power-Abschätzung durchgeführt. Basierend auf Machbarkeitsüberlegungen wurden 75 eingeschlossene Patienten als realistisch betrachtet. Bei einer mittleren ABR von vier Blutungen unter Emicizumab-Prophylaxe und 14 Blutungen ohne Emicizumab-Prophylaxe ergibt sich mit dieser Fallzahl bei einer Randomisierung im Verhältnis 2:2:1 (30 Patienten in jeder randomisierten Behandlungsgruppe und 15 Patienten in der Kontrollgruppe) eine Power von 90 %. Dabei wurde angenommen, dass bei den Patienten in den Behandlungsgruppen ein Follow-Up von bis zu 24 Woche erfolgte. Um die Limitationen der East[®]-basierten Berechnungen zu adressieren, wurden Simulationen mithilfe eines negativ-binomialen Regressionsmodells einschließlich einer Offset-Variablen durchgeführt (alle anderen zuvor beschriebenen Annahmen wurden beibehalten). Diese Simulationen errechneten für die angegebene Fallzahl bei einem Alpha-Niveau von 0,05 eine Power von mehr als 90 %. Die Primäranalyse umfasste alle randomisierten Patienten, unabhängig von der Dauer des Follow-Up. Um ausreichende Follow-Up-Daten für die Analyse zur Verfügung zu haben, wurden ca. 34 Patienten in jedem randomisierten Emicizumab-Arm und 17 Patienten im Kontrollarm (insgesamt ca. 85 Patienten) für die Randomisierung eingeplant.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Es wurden keine Zwischenanalysen durchgeführt. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch <u>Studienabbruch durch den Patienten oder Prüfarzt</u> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt; • Jede Krankheit, die nach Ermessen des Prüfarztes oder pU bei einem Fortführen der Studie die Sicherheit des Patienten gefährden würde; • Prüfarzt oder pU entscheidet sich, dass ein Austritt aus der Studie im besten Interesse des Patienten ist; • Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit des Patienten, den Protokollanforderungen zu folgen. <u>Abbruch der Studienmedikation</u> • Schwangerschaft <u>Studienabbruch sowie Ausscheiden eines Prüfzentrums nach</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Ermessen des pU</u> Der pU hatte die Möglichkeit, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Die Inzidenz oder der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen in dieser oder anderen Studien, die auf ein potentiell Gesundheitsrisiko für die Patienten hinweist; • Mangelhafte Patientenrekrutierung; Im Falle eines Studienabbruchs durch den pU hatte dieser die Entscheidung allen Prüfarzten mitzuteilen. Der pU konnte ein Prüfzentrum jederzeit schließen. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Extrem langsame Patientenrekrutierung; • Mangelhafte Einhaltung des Prüfprotokolls (z. B: ePRO wurden für mehr als acht Wochen nicht vom Prüfarzt kontrolliert); • Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung; • Verstoß gegen die International Conference on Harmonisation (ICH)-Richtlinie zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice); • Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und allen Verpflichtungen wurde nachgekommen);
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die Randomisierung der Patienten in Arm A, Arm B oder Arm C erfolgte zentral durch die Verwendung von <i>Interactive Voice</i> oder <i>Web-based Response Systems</i> (IxRS).
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Es fand eine Blockrandomisierung statt, stratifiziert nach der Anzahl von Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen (< 9 oder ≥ 9).
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Das IxRS wurde zur Randomisierung der Patienten in drei Arme (Arm A, Arm B und Arm C) im Verhältnis 2:2:1 verwendet. Die verdeckte Zuteilung der Behandlung wurde über das IxRS bis zur Zuteilung gewährleistet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Eine Randomisierungsliste wurde elektronisch erstellt, die Randomisierung in die Studie erfolgte elektronisch mittels eines IxRS. Die Aufnahme in die Studie erfolgte durch den Prüfarzt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /	Die HAVEN 3-Studie ist eine offene Phase III-Studie, Patienten und

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	Prüfärzte waren demnach nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeit war die ITT-Population, definiert als alle Patienten, die in Arm A, Arm B oder Arm C randomisiert wurden. Formale Hypothesentests wurden nur für den randomisierten Vergleich Arm A versus Arm C_{Kontrolle}, Arm B versus Arm C_{Kontrolle} sowie für die intraindividuellen Vergleiche in Arm A, Arm B und Arm D durchgeführt. Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunkts Die ABR der behandelten Blutungen wurde mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells berechnet. Dabei wurde die Anzahl der Blutungen eines Patienten in Abhängigkeit von seiner Behandlung modelliert. Um unterschiedliche Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, wurde der Zeitraum, den jeder einzelne Patient in der Studie verbrachte, als Offset mit ins Modell aufgenommen. Zudem wurde die Anzahl der Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (< 9 oder ≥ 9) als Stratifizierungsfaktor berücksichtigt. Dieses analytische Modell schätzt das Ratenverhältnis (λ_t/λ_c) des Risikos einer Blutung unter einer Emicizumab-Prophylaxe (λ_t) im Vergleich zu einer Bedarfsbehandlung (λ_c). Das statistische Signifikanzniveau wird auf ein zweiseitiges 0,05 Alpha-Level festgesetzt. Eine hierarchische Teststrategie, die sowohl den primären Endpunkt als auch ausgewählte sekundäre Endpunkte umfasste, wurde eingesetzt, um das Problem des multiplen Testens zu berücksichtigen; für die primäre Analyse war dabei die Dosierung von 1,5 mg/kg/Woche der erste Test zum Vergleich mit dem Kontrollarm, die Dosierung von 3 mg/kg/alle zwei Wochen war der zweite Vergleich. Für die Analyse des primären Endpunkts (behandelte Blutungen zwischen Arm A und Arm C_{Kontrolle} bzw. Arm B und Arm C_{Kontrolle}) wurde ein globaler Ansatz angewendet. Dafür wurde die SAS Prozedur PROC GENMOD mit einem kategorialen Effekt für die Behandlung und einem passenden Contrast Statement verwendet. Der Signifikanztest basierte auf dem Wald-Test und es wurden die Blutungsraten aller Arme sowie das Ratenverhältnis jeweils zusammen mit den zugehörigen 95 %igen KIs dargestellt. Zusätzlich zu den modellbasiert errechneten ABR wurden diese auch mittels einfacher Hochrechnung ermittelt: $ABR = \left(\frac{\text{Anzahl Blutungen}}{\text{Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode}} \right) \times 365,25$

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zum Vergleich dieser ABR zwischen den Behandlungsarmen wurde der Van Elteren Test verwendet. Dieser diente für den Fall, dass das negativ-binomiale Regressionsmodell konvergierte, als Sensitivitätsanalyse. Andernfalls (im Falle der Nicht-Konvergenz oder dem Ausbleiben von Blutungsepisoden in einem Behandlungsarm) sollten die Ergebnisse des Van Elteren Tests als primäre Analyse dienen. Analyse der sekundären Endpunkte Die Kontrolle des Fehlers 1. Art bei sekundären Endpunkten erfolgte im Rahmen der oben beschriebenen hierarchischen Teststrategie; die sekundären Endpunkte wurden in folgender Reihenfolge getestet: • randomisierter Vergleich Arm A im Vergleich mit Arm C: alle Blutungen • randomisierter Vergleich Arm B im Vergleich mit Arm C: alle Blutungen • randomisierter Vergleich Arm A im Vergleich mit Arm C: behandelte Gelenkblutungen • randomisierter Vergleich Arm B im Vergleich mit Arm C: behandelte Gelenkblutungen • randomisierter Vergleich Arm A im Vergleich mit Arm C: behandelte Spontanblutungen • randomisierter Vergleich Arm B im Vergleich mit Arm C: behandelte Spontanblutungen • Arm D intraindividueller Vergleich: alle Blutungen • Arm D intraindividueller Vergleich: behandelte Blutungen • randomisierter Vergleich Arm A im Vergleich mit Arm C: Haem-A-QoL körperliche Gesundheit zu Woche 24 • randomisierter Vergleich Arm B im Vergleich mit Arm C: Haem-A-QoL körperliche Gesundheit zu Woche 24 Die Analyse aller Blutungsendpunkte erfolgte analog zur Analyse des primären Endpunkts. Intraindividueller Vergleich Die Endpunkte behandelte Blutungen und alle Blutungen wurden im Rahmen des intraindividuellen Vergleichs analog zum primären Endpunkt ausgewertet. Zum intraindividuellen Vergleich der Patienten aus Arm D (die zuvor im Rahmen der NIS eine prophylaktische Behandlung erhalten haben) wurde dasselbe negativ-binomiale Regressionsmodell verwendet, jedoch wurde dem SAS GENMOD Verfahren ein „REPEATED“ Statement hinzugefügt. Gesundheitsbezogene Lebensqualität (Haem-A-QoL) Die Subskala zur körperlichen Gesundheit des Haem-A-QoL zu Woche 24 wurde mittels einer Varianzanalyse (ANOVA) analysiert. Das Modell beinhaltet die Behandlungsgruppe, den Wert zu Studienbeginn sowie die Interaktion dieser Variablen als Kovariaten. Zum Vergleich der einzelnen Behandlungsarme (Arm A mit Arm C; Arm B mit Arm C) wurde ebenfalls ein globaler Ansatz mithilfe des Contrast Statements verfolgt.
12b	Weitere Analysen, wie z. B.	Subgruppenanalysen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Für den primären Wirksamkeitsendpunkt wurden folgende Subgruppen a priori definiert: • Alter 1: $< 18, \geq 18$ • Alter 2: $< 65, \geq 65$ • Rasse/Ethnie: Asiatisch, afrikanisch oder afro-amerikanisch; kaukasisch, andere • Anzahl Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt: $\leq 9, > 9$ • Anzahl Zielgelenke: kein Zielgelenk, Zielgelenk (jeglicher Art) Für jede Subgruppen wurde die ABR einschließlich eines 95 %igen KIs in allen Behandlungsarmen berechnet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße sind alle Subgruppenanalysen anfällig für starke Schwankungen, die von Werten einzelner Patienten ausgelöst werden. Daher sind die Subgruppenanalysen mit Vorsicht zu interpretieren. P-Werte wurden nicht berechnet. Zusätzlich wurde im SAP die Möglichkeit regions- und länderspezifischer Analysen im Rahmen zukünftiger Zulassungseinreichungen beschrieben. Sensitivitätsanalysen Sensitivitätsanalysen beinhalteten unterschiedliche Methoden zur Definition von Blutungen oder geeigneten Blutungsdaten sowie von alternativen statistischen Modellen. Unterschiedliche Herangehensweisen zur Definition der Blutungen oder geeigneten Blutungsdaten für randomisierte Vergleiche (Arm A im Vergleich mit Arm C und Arm B im Vergleich mit Arm C): • Einbeziehen aller Blutungen, die von den Patienten mittels des elektronischen Geräts dokumentiert wurden (ohne Berücksichtigung der 72-Stunden Regelung); • Einbeziehen der behandelten Gelenkblutungen, die als behandelte Blutungen mit der Blutungsart „Gelenk“ definiert sind, unabhängig davon, ob irgendwelche Symptome beobachtet wurden; • Ausschluss aller Patienten, die nicht mindestens 12 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden; • Analyse der Anzahl der Tage, an denen eine Medikation für eine Blutung dokumentiert wurde, anstelle der Tage mit dokumentierten Blutungen; • Analyse der ersten 24 Wochen der Wirksamkeitsdauer. Patienten, die von der Studienbehandlung ausgeschlossen wurden, wurden bis zum Zeitpunkt des Ausschlusses einbezogen; Unterschiedliche Herangehensweisen zur Analyse sekundärer Endpunkte mit intraindividuellem Vergleich: • Intraindividueller Vergleich (Arm D): Einbeziehen der Dauer nach der Dosiserhöhung; • Intraindividueller Vergleich (Arm A und Arm B): Erstellen von nach Behandlungsarm getrennten Analysen (ohne Gruppierung von Arm A und Arm B); Unterschiedliche statistische Modelle für die Blutungsrate: • Ein alternativer negativ-binomialer Modellierungsansatz (unter Verwendung des GENMOD Verfahrens) für den primären Endpunkt, bei dem die randomisierten Vergleiche (Arm A im Vergleich mit Arm C und Arm B im Vergleich mit Arm C) mit

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																				
		getrennten Modellen getestet werden, wobei im ersten Modell nur die Daten für die in die Arme A und C randomisierten Patienten und im zweiten Modell nur die Daten für die in die Arme B und C randomisierten Patienten einbezogen werden; - ANOVA - Van Elteren Test																				
Resultate																						
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.																				
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Insgesamt wurden 161 Patienten gescreent. Neun Patienten wurden als Screening-Failure ausgeschlossen. Die 152 geeigneten Patienten wurden wie folgt verteilt: <table><tr><td>Behandlungsgruppe:</td><td>a)</td><td>b)</td><td>c)</td></tr><tr><td>Arm A</td><td>36</td><td>36</td><td>36</td></tr><tr><td>Arm B</td><td>35</td><td>35</td><td>35</td></tr><tr><td>Arm C</td><td>18</td><td>18</td><td>18</td></tr><tr><td>Arm D</td><td>63</td><td>63</td><td>-</td></tr></table>	Behandlungsgruppe:	a)	b)	c)	Arm A	36	36	36	Arm B	35	35	35	Arm C	18	18	18	Arm D	63	63	-
Behandlungsgruppe:	a)	b)	c)																			
Arm A	36	36	36																			
Arm B	35	35	35																			
Arm C	18	18	18																			
Arm D	63	63	-																			
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Insgesamt wurden drei Patienten nach der Randomisierung aus der Studie ausgeschlossen oder haben diese nicht per Protokoll abgeschlossen. - In Arm A hat ein Patient nach der Randomisierung die Studie nicht per Protokoll abgeschlossen. Der Grund hierfür war: Lost-to-Follow-Up. - In Arm B wurde bei einem Patienten die Behandlung abgebrochen. Der Grund hierfür war: UE – depressive Verstimmung, Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Lethargie, Alpträume, Juckreiz, Haarausfall. - In Arm C hat ein Patient nach der Randomisierung die Studie nicht per Protokoll abgeschlossen. Der Grund hierfür war: Studienabbruch.																				
14	Aufnahme / Rekrutierung																					
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Aufnahme des ersten Studienpatienten: 27.09.2016 Datenschnitt für Primäranalyse: 15.09.2017																				
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend. Geplantes Studienende: 08/2020.																				
a: nach CONSORT 2010.																						

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

CONSORT-Flussdiagramm HAVEN 3 (BH30071)

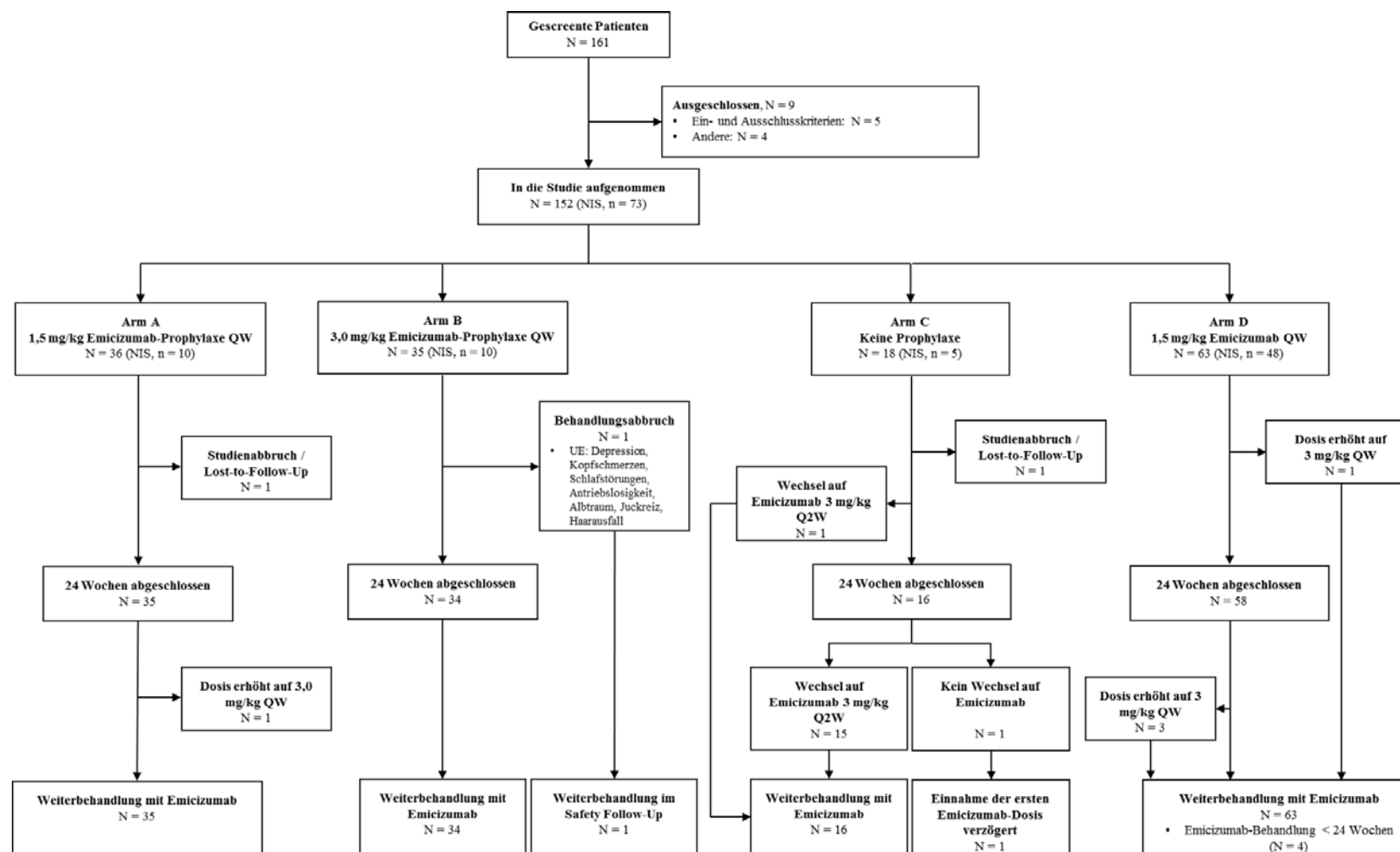


Tabelle 4-155 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HAVEN 4 (BO39182)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Die HAVEN 4-Studie besteht aus zwei Phasen: einer pharmakokinetischen Run-In-Phase und einer Expansionsphase. Nachfolgend die Beschreibung der Studienziele in den jeweiligen Studienphasen. Pharmakokinetische Run-In-Phase • Untersuchung der Pharmakokinetik von Emicizumab nach einmaliger und mehrmaliger (alle vier Wochen (Q4W)) subkutaner Verabreichung von 6 mg/kg; • Erfassung der Sicherheit und Toleranz von Emicizumab nach einer subkutanen Verabreichung von 6 mg/kg Q4W; • Untersuchung des prophylaktischen Effekts von Emicizumab hinsichtlich einer dauerhaften adäquaten Kontrolle von Blutungen; • Untersuchung des Effekts von Emicizumab auf pharmakodynamische Marker inklusive (aber nicht ausschließlich) aktivierte Partielle Thromboplastinzeit (aPTT), Thrombin-generierung und FVIII-Aktivität; Expansionsphase <u>Wirksamkeitsziele</u> • Untersuchung der Wirksamkeit einer Emicizumab-Prophylaxe hinsichtlich einer dauerhaften, adäquaten Kontrolle von Blutungen; • Untersuchung des klinischen Effekts einer Emicizumab-Prophylaxe auf die Anzahl von Blutungsepisoden verschiedener Blutungsarten (Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen, alle Blutungen, Spontanblutungen), über den Beobachtungszeitraum, operationalisiert als ABR; • Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, operationalisiert durch die Fragebögen zur Lebensqualität Haem-A-QoL (≥ 18 Jahre) oder Haemo-QoL-Short Form (Patienten zwischen 12 und 17 Jahren) nach 24 Wochen; • Veränderung des Gesundheitszustands, operationalisiert durch die VAS des EQ-5D-5L nach 24 Wochen; • Vergleich der Präferenz einer Emicizumab-Prophylaxe hinsichtlich dem vorherigen Prophylaxe-Regime; • Anzahl der Abwesenheitstage von Schule/Beruf; • Anzahl der Hospitalisierungstage; <u>Verträglichkeitsziele</u> Untersuchung der Gesamt-Verträglichkeit von Emicizumab, verabreicht alle vier Wochen, bei Patienten mit Hämophilie A - Inzidenz und Schweregrad von UE; - Inzidenz und Schweregrad von thromboembolischen Ereignissen; - Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten; - Inzidenz von Laborauffälligkeiten;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle; - Inzidenz von UEs die zu einem Therapieabbruch führten; - Inzidenz von schwerer Hypersensitivität, Anaphylaxie sowie anaphylaktoider Ereignisse; - Inzidenz thrombotischer Mikroangiopathie - Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab; - Inzidenz neu aufgetretener FVIII-Hemmkörper (bei Patienten, die zuvor keine Hemmkörper gegen FVIII hatten); <u>Pharmakokinetisches Ziel</u> • Charakterisierung der Pharmakokinetik bei mehrmaliger, subkutaner Verabreichung von Emicizumab in der Dosierung 6 mg/kg im vierwöchigen Abstand; <u>Exploratorisches pharmakodynamisches Biomarker-Ziel</u> • Veränderung des Effekts einer Q4W-Dosierung von Emicizumab auf pharmakodynamische Parameter, unter anderem aPTT, Thrombingenerierung und FVIII-Aktivität; Statistische Hypothese Es wurde im Rahmen dieser Studie kein formaler Hypothesentest geplant. Alle Analysen sind deskriptiver Art. Die pharmakokinetische Run-In-Phase und die Expansionsphase wurden getrennt analysiert.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der HAVEN 4-Studie handelt es sich um eine multizentrische, offene nicht-randomisierte Studie. Die Studie besteht aus zwei Phasen: einer pharmakokinetischen Run-In-Phase und einer anschließenden Expansionsphase. Beide Kohorten wurden unabhängig voneinander analysiert. Pharmakokinetische Run-In-Phase Im Rahmen der pharmakokinetischen Run-In-Phase war die Erstellung eines vollständigen pharmakokinetischen Profils anhand der Daten der ersten sechs Patienten geplant; dies sollte dazu genutzt werden, die Pharmakokinetik einer 6 mg/kg Q4W Anwendung von Emicizumab zu charakterisieren. Nachdem das pharmakokinetische Profil der Patienten in dieser Kohorte den Erwartungen entsprach, wurde die Expansionsphase der Studie eingeleitet. Expansionsphase Die Expansionsphase der Studie soll der weiteren Untersuchung der Wirksamkeit, Verträglichkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik einer Dosierung von 6 mg/kg Emicizumab in einem Abstand von vier Wochen dienen. Bei dieser Kohorte bekamen die Patienten eine Initialdosis Emicizumab von wöchentlich 3 mg/kg über einen Zeitraum von vier Wochen. Im Anschluss wurde die Dosierung auf 6 mg/kg in einem Abstand von vier Wochen umgestellt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Alle Patienten wurden für mindestens 24 Wochen beobachtet.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 24.03.2016 (Version 1) wurde insgesamt dreimal verändert. Der erste Patient wurde erst nach der ersten Protokolländerung in die Studie eingeschlossen. Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 19.11.2016: Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Aufgrund neuer Informationen zur Verträglichkeit hinsichtlich des Auftretens von thrombotischen Mikroangiopathien in der HAVEN 1-Studie (BH29884) wurde mikroangio-pathisch hämolytische Anämie (TMA) als UE von besonderem Interesse qualifiziert. Zudem wurde ein Ausschlusskriterium für Patienten mit hohem Risiko für eine TMA ergänzt. • Spontanblutungsereignisse wurden als neuer Wirksamkeitsendpunkt ergänzt, da dieser Endpunkt von einer wirksamen Behandlung beeinflusst wird. • Eine Wirksamkeitsanalyse mittels eines historischen Vergleichs mit Daten aus Patientenakten wurde aus dem Studienprotokoll entfernt. Grund hierfür war, dass die Definition von Blutungen nach den ISTH-Kriterien aufgrund unvollständiger Dokumentation und Information in den Patientenakten nicht übertragbar war. Die Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studienbeginn wurde weiter mittels eCRF dokumentiert. • Es wurde die Möglichkeit einer erhöhten Dosierung von Emicizumab, unter definierten Umständen, ergänzt. Damit bekommen die Patienten die Möglichkeit, bei unzureichender Ansprache ihre Emicizumab-Dosis zu erhöhen. Zudem wurde eine Verringerung auf die ursprüngliche Dosierung oder der Wechsel zu einem anderen Emicizumab-Behandlungsregime aus dem derzeitigen klinischen Entwicklungsprogramm (1,5 mg/kg QW, 3 mg/kg Q2W, 6 mg/kg Q4W) erlaubt. • Die erlaubte Medikation im Falle einer Durchbruchblutung in Kombination mit Emicizumab wurde spezifiziert. • Die Erfassung von Daten zu Abwesenheitstagen von Schule/Beruf war ein sekundäres Studienziel, jedoch nicht explizit im PRO-Abschnitt des Protokolls und dem Studienablaufschema dargestellt. Hier wurde es an entsprechenden Stellen ergänzt. • Der Abschnitt zu Blutungen wurde aktualisiert und der Review der Daten aus dem BMQ durch den Prüfarzt ergänzt. Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 25.07.2017: Folgende Änderungen wurden vorgenommen: • Da historisch bedingt in einigen Laboren Hemmkörper-Tests mit eingeschränkter Sensitivität verwendet wurden, wurde dementsprechend der Hemmkörper-Titer-Grenzwert für Patienten ohne FVIII-Hemmkörper angepasst. • Die ISTH-Definition von Gelenkblutungen („eine Gelenkblutung muss immer einhergehen mit einer Kombination aus dem Kriterium „ungewöhnliches Gefühl (Aura) im Gelenk“ und einem anderen Symptom für

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Gelenkblutungen“) wurde modifiziert, um die Verständlichkeit zu verbessern. Nach der veränderten Formulierung kann das Kriterium „ungewöhnliches Gefühl (Aura) im Gelenk“ im Gegensatz zu den anderen Symptomen/Kriterien nicht als alleiniges Kriterium für eine Gelenkblutung berichtet werden. - Lebensgefährliche Blutungen aufgrund unzureichend sicherer standardisierter Gerinnungstests und Hemmkörperassays wurden als neues Sicherheitsrisiko im Rahmen der Emicizumab-Behandlung ergänzt. - Der Abschnitt zur Fallzahl wurde an den SAP angepasst. Protokolländerung Nr. 3 (Version 4) vom 25.05.2018: Folgende Änderungen wurden vorgenommen: - Zusätzliche Optionen zur Auftitration der Emicizumab-Dosis (falls medizinisch angezeigt) wurden entsprechend der anderen Studien im Studienprogramm von Emicizumab ergänzt. - Die gesamte Studiendauer wurde von 20 Monaten auf vier Jahre ausgeweitet um Patienten einen anhaltenden Zugang zu Emicizumab (im Dosierungsschema alle 4 Wochen) bis zur Marktzulassung und kommerziellen Verfügbarkeit zu ermöglichen. - Anleitungen zur Meldung von Überdosierungen (versehentlich oder vorsätzlich), Medikationsfehlern, Medikamentenmissbrauch oder falscher Anwendung wurden in den Abschnitten 4.3.2.1, 5.4 und 5.4.4 hinzugefügt, um die Überwachung des Sicherheitsprofils von Emicizumab zu stärken. Abschnitt 5.3.5.12 wurde entfernt und nachfolgende Abschnitte entsprechend umnummeriert. - Während der Hospitalisierung (z. B. aufgrund eines operativen Eingriffs, schwere Blutungen) sowie zum Zeitpunkt eines Krankenhausbesuchs sollen zusätzliche Biomarker-Blutproben entnommen werden (Abschnitt 4.5.5, und Appendix 1 und 2). Gründe hierfür sind die Bewertung des Gerinnungsstatus von Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe, die zusätzlich FVIII oder Bypassing-Präparate erhalten sowie die Beurteilung der Wirksamkeit unterschiedlicher FVIII-Assays zur Messung der FVIII-Aktivität bei Anwesenheit von Emicizumab im Blut. - Zusätzliche Erläuterungen zur Meldung von unerwünschten Ereignissen bei Patienten mit einem sich verschlechternden Krankheitsverlauf. - Ein Test auf FIX- bzw. FX-Antigene nach Woche 24 wird nicht mehr durchgeführt, da über das gesamte Studienprogramm hinweg keine durch Emicizumab verursachten Veränderungen beobachtet wurden. Zusätzlich wurden geringfügige Veränderungen zur Verbesserung der Verständlichkeit sowie Vereinheitlichung durchgeführt.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Unterzeichnete Einverständniserklärung • Alter ≥ 12 Jahre • Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, Behandlungspläne, Labortests sowie weitere Studienuntersuchungen einzuhalten; einschließlich des Ausfüllens von Fragebögen zur Erfassung patientenberichteter Endpunkte sowie zur Erfassung von Blutungen und dem Verbrauch von Arzneimitteln unter Verwendung eines elektronischen Gerätes; • Körpergewicht ≥ 40 kg zum Zeitpunkt des Screenings; • Diagnose einer schweren, angeborenen Hämophilie A oder einer Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern • Aktuelle Behandlung mit rFVIIIa oder die Bereitschaft auf rFVIIIa als primäres Bypassing-Präparat zur Behandlung akuter Blutungen umzustellen; • Test auf FVIII-Hemmkörper im Rahmen des Screenings; die Titer-Ergebnisse des Tests müssen vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation vorliegen; • Patienten mit einem historischen Hemmkörper ($< 0,6$ BU/mL; ein Grenzwert von $< 1,0$ BU/mL gilt nur für Labore, mit einem historisch bedingten Sensitivitäts-Grenzwert zur Hemmkörperfeststellung von $1,0$ BU/mL) mussten eine ITI fünf Jahre vor Screening erfolgreich abgeschlossen haben und durften keinen Nachweis von erneuten FVIII-Hemmkörpern nach oben genanntem Grenzwert seit der ITI haben; • Für Patienten der pharmakokinetischen Run-In-Phase: Bedarfsbehandlung (FVIII oder Bypassing-Präparate) zum Zeitpunkt des Eintritts in die Studie und Dokumentation von Einzelheiten der Bedarfsbehandlung für mindestens 24 Wochen vor Eintritt in die Studie; • Für Patienten der Expansionsphase: Dokumentation der Routineprophylaxe oder Bedarfsbehandlung (FVIII oder Bypassing Präparate) und die Anzahl der Blutungsepisoden für mindestens 24 Wochen vor Eintritt in die Studie; Für Patienten mit Bedarfsbehandlung: ≥ 5 Blutungen innerhalb der letzten 24 Wochen vor Eintritt in die Studie (unabhängig von Hemmkörper-Status); • Ausreichende hämatopoetische Funktion, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 100.000/\mu\text{L}$ und Hämoglobinlevel von ≥ 8 g/dL ($4,97$ mmol/L) zum Zeitpunkt des Screenings; • Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin $\leq 1,5$-fach der oberen Grenze des institutionellen Normwertbereichs (ULN, upper limit of normal) (ausschließlich Morbus Meulengracht) sowie AST und/oder ALT ≤ 3-fach ULN zum Zeitpunkt des Screenings; keine klinischen Anzeichen oder bekannte Labor- oder radiologische Nachweise, die auf eine Zirrhose hinweisen; • Ausreichende Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin $\leq 2,5$-fach ULN und Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(Cockcroft-Gault-Formel); - Für gebärfähige Frauen: Vereinbarung, während der Behandlungsdauer und mindestens fünf Eliminationshalbwertszeiten (24 Wochen) nach der letzten Gabe der Studienmedikation enthaltsam zu bleiben oder hocheffektive Verhütungsmethoden (Versagensquote < 1 % pro Jahr) zu verwenden Als gebärfähig gilt eine Frau, wenn sie postmenarchal, prämenopausal (≥ 1 Jahr Amenorrhoe, ohne dass ein anderer Grund als Menopause in Frage kommt) ist und keine chirurgische Sterilisation vornehmen ließ (Entfernung der Eierstöcke und/oder des Uterus). Beispiele für hocheffektive Verhütungsmethoden mit einer Versagensquote von < 1 % pro Jahr umfassen die ordnungsgemäße Anwendung kombinierte oraler oder injizierter hormoneller Kontrazeptiva, bilaterale Tubenligatur, wenn der männliche Partner sterilisiert ist, Intrataurinsysteme, die Hormone abgeben und Intrataurinsysteme aus Kupfer. Alternativ können zwei Verhütungsmethoden (z. B. zwei Barrieremethoden wie Kondom und Scheidenpessar) kombiniert werden, um eine Versagensquote von < 1 % pro Jahr zu erreichen. Barrieremethoden müssen immer mit der Anwendung fettfreier Spermizide kombiniert werden. Die Verlässlichkeit der sexuellen Enthaltensamkeit sollte in Bezug auf die Dauer der klinischen Studie und die bevorzugte und gewohnte Lebensweise des Patienten evaluiert werden. Periodische Enthaltensamkeit (bestimmt z. B. kalendarisch, (post-) ovulationsbasiert, symptothermal) und Coitus Interruptus sind keine akzeptablen Verhütungsmethoden. <u>Ausschlusskriterien:</u> - Andere angeborene oder erworbene Blutgerinnungsstörung (keine Hämophilie A); - Laufende (oder im Rahmen der Studienlaufzeit geplante) ITI; Patienten, bei denen eine ITI nicht erfolgreich war, sind nach einer 72-stündigen Washout Phase vor der ersten Emicizumab-Anwendung geeignet; - Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb der 48 Wochen vor dem Screening (nach Ansicht des Prüfarztes); - Erhöhtes Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (z. B. Fälle thrombotischer Mikroangiopathien in der medizinischen oder familiären Historie), nach Ansicht des Prüfarztes; - Vorangegangene (innerhalb der letzten 12 Monate) oder aktuelle Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung (mit Ausnahme einer vorangegangenen katheterassoziierten Thrombose, für die aktuell keine antithrombotische Behandlung stattfindet) oder derzeitige Anzeichen einer thromboembolischen Erkrankung; - Weitere Erkrankungen (z. B. bestimmte Autoimmunerkrankungen), die das Risiko einer Blutung oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		einer Thrombose erhöhen können; • Eine klinisch relevante Hypersensitivität in der Vergangenheit, die in Bezug zu einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Bestandteilen der Emicizumab-Injektion steht; • Geplante Operation (mit Ausnahme kleiner Eingriffe wie Zahnextraktion oder Inzision und Drainage) während der Studienlaufzeit; • Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von < 200 Zellen/μL; • HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von ≥ 200 Zellen/μL war erlaubt; • Einnahme systemischer Immunmodulatoren (z. B. Interferon oder Rituximab) zum Zeitpunkt der Rekrutierung oder geplante Einnahme während der Studienlaufzeit, mit Ausnahme einer antiretroviralen Behandlung; • Bestehende Erkrankung, Behandlung oder Auffälligkeiten in klinischen Laboruntersuchungen, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, oder die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des pU eine sichere Teilnahme des Patienten an der Studie sowie Beendigung der Studie oder Interpretation der Studienergebnisse ausschließen würde; • Einnahme folgender Medikamente: - Emicizumab in einer vorherigen klinischen Studie; - Ein Prüfarzneimittel zur Behandlung oder Reduktion des Risikos hämophiler Blutungen im Zeitraum von fünf Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation; - Ein nicht mit der Hämophilie verbundenes Prüfarzneimittel innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist; - Ein anderes Prüfarzneimittel (zeitgleich); • Mangelnde Fähigkeit dem Studienprotokoll zu folgen (nach Ansicht des Prüfarztes); • Schwangerschaft oder Stillzeit, oder die Absicht, während der Studienlaufzeit schwanger zu werden; • Frauen mit einem positiven Serum-Schwangerschaftstest innerhalb von sieben Tagen vor Beginn der Verabreichung der Studienmedikation;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von den Firmen F. Hoffmann-La Roche Ltd. sowie Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. durchgeführt. An der <u>pharmakokinetischen Run-In-Phase</u> nahmen drei Studienzentren in zwei Ländern teil: Japan (2), Spanien (1). An der <u>Expansionsphase</u> nahmen 17 Studienzentren in sechs Ländern teil: Australien (2), Belgien (2), Japan (4), Polen (2), Spanien (3), USA (4)
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten	Emicizumab wird generell subkutan verabreicht. Patienten in der pharmakokinetischen Run-In-Phase erhielten von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Beginn der Behandlung alle vier Wochen Emicizumab in einer Dosierung von 6 mg/kg ohne Initialdosis. Patienten in der Expansionsphase erhielten Emicizumab in den ersten vier Wochen wöchentlich in einer Initialdosis von 3 mg/kg, anschließend alle vier Wochen in einer Dosierung von 6 mg/kg. Die erste Dosis von 6 mg/kg wurde eine Woche nach der letzten Initialdosis verabreicht. Alle Emicizumab-Dosierungen wurden in den Studienzentren verabreicht, da die Zeitpunkte zur Emicizumab-Gabe identisch mit den geplanten Studienvisiten waren.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeitsziele Wirksamkeit von Emicizumab in einer Dosierung von 6 mg/kg Q4W, operationalisiert durch die ABR folgender Endpunkte: - Anzahl der Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Der Blutung folgt direkt eine Behandlung mit mindestens einer Hämophilie-Medikation, die im BMQ als „Behandlung einer Blutung“ dokumentiert ist, unabhängig der Zeit zwischen Behandlung und der vorangegangenen Blutung. Eine Blutung und deren Behandlung wird als zusammengehörig angesehen (d. h. eine Behandlung gehört immer zu einer Blutung) mit folgender Ausnahme: Im Falle mehrerer Blutungsereignisse an einem Tag wird die darauffolgende Behandlung als zugehörig für jede dieser Blutungen bewertet. - Anzahl aller Blutungsepisoden, definiert wie folgt: Unter diesem Endpunkt werden alle Blutungen gewertet, unabhängig davon, ob eine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren erfolgte oder nicht, mit folgender Ausnahme: Blutungen aufgrund von Operationen oder medizinischen Eingriffen werden, wie beim Endpunkt behandelte Blutungen, nicht berücksichtigt. Die Blutungen müssen die angepassten Kriterien der ISTH erfüllen. Die unten aufgeführte 72-Stunden Regel wird für behandelte und nicht behandelte Blutungen getrennt angewendet. Für nicht behandelte Blutungen wird der Zeitraum einer behandlungsfreien Zeit ab der Blutung selbst berechnet. Damit wird eine nicht behandelte Blutung als neue Blutung gewertet, wenn sie mehr als 72 Stunden nach den ersten Symptomen der vorangegangenen Blutung oder nach der letzten Behandlung einer vorangegangenen Blutung auftritt. - Anzahl der Spontanblutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Mit Gerinnungsfaktoren behandelte Blutungen, für die kein offensichtlicher Auslöser wie z. B. eine traumatische Verletzung oder eine Operation/medizinischer Eingriff vorliegt. - Anzahl der Gelenkblutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Blutungen, für die die Blutungsart „Gelenk“ im BMQ dokumentiert ist und für die mindestens eines der folgenden Symptome dokumentiert wurde: vermehrte Schwellung oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		ein Wärmegefühl der Haut über dem Gelenk und/oder vermehrter Schmerz, eingeschränkte Bewegungsfähigkeit oder Schwierigkeiten in der Gelenknutzung (im Vergleich zu Studienbeginn). - Anzahl der Zielgelenkblutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, definiert wie folgt: Ein Zielgelenk wird als solches gewertet, wenn mindestens drei Blutungen in das gleiche Gelenk innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studieneintritt auftraten. Blutungen in Zielgelenken im Rahmen des Wirksamkeitszeitraums werden aus der Dokumentation von Gelenkblutungen abgeleitet. Dafür wird gezählt, wie viele Blutungen in Gelenken auftraten, die zu Studienbeginn als Zielgelenke definiert wurden. Als Zielgelenke kommen hauptsächlich in Frage: Schulter, Ellbogen, Handgelenk, Finger/Daumen, Hüfte, Knie, Fußknöchel, Fußsohle/Ferse und Zehen. Linke und rechte Seite des gleichen Gelenktyps gelten als zwei unterschiedliche Gelenke. <u>72-Stunden Regelung (gilt für alle Blutungsendpunkte):</u> Zwei Blutungen der gleichen Blutungsart (z. B. Gelenkblutung, Muskelblutung, Andere) und der gleichen anatomischen Lokalisation werden als eine Blutung gewertet, wenn die zweite Blutung innerhalb von 72 Stunden nach der letzten Behandlung der ersten Blutung auftritt. Die letzte Behandlung ist definiert als die letzte Behandlung im Zusammenhang mit der Blutung, bevor eine neue Blutung an derselben oder an einer anderen Stelle auftritt. Gesundheitszustand und Lebensqualität - EQ-5D-5L: Index Utility Score (UK Werte Set) und die VAS wurden untersucht; - Gesundheitsbezogene Lebensqualität: Aufgrund unterschiedlicher Messungen wurden die beiden Fragebögen (Haem-A-QoL (Erwachsene) und Haemo-QoL-SF (Jugendliche)) getrennt ausgewertet; - EmiPref: Fragebogen zur Präferenz verschiedener Therapieregime nach 17 Wochen Behandlung - Anzahl der Abwesenheitstage von Schule/Beruf - Anzahl der Hospitalisierungstage Verträglichkeit Gesamtverträglichkeit von Emicizumab in einer Dosierung von 6 mg/kg Q4W, operationalisiert durch folgende Endpunkte: Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (UE); - Inzidenz und Schweregrad von thromboembolischen Ereignissen; - Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten; - Inzidenz von Laborauffälligkeiten; - Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle; - Inzidenz von unerwünschten Ereignissen, die zum Behandlungsabbruch führten; - Inzidenz von schwerer Hypersensitivität, Anaphylaxie sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		anaphylaktoider Ereignisse; • Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab; • Inzidenz neu aufgetretener FVIII-Hemmkörper (bei Patienten, die zuvor keine Hemmkörper gegen FVIII hatten); Die Messung der Verträglichkeit umfasst die Exposition, UE, klinische Labordaten, Vitalwerte, EKG, Verbrauch verwendeter Begleitmedikationen und das Auftreten neuer FVIII-Hemmkörper. Pharmakokinetik Emicizumab Talspiegel (C_{trough}) vor Verabreichung der Studienmedikation zu folgenden Zeitpunkten: <u>PK Run-In-Kohorte</u> • Woche 1 (vor der ersten Injektion an Tag 1; 8 Stunden nach der Injektion an Tag 1; dann an Tag 3, Tag 5); Woche 2 (Tag 8, Tag 11); Woche 3 (Tag 15, Tag 18); Woche 4 (Tag 22); Woche 5 (Tag 29 vor der Injektion); Woche 6 (Tag 36); Woche 7 (Tag 43); und Woche 8 (Tag 50) • Woche 9 (Tag 57); Woche 13 (Tag 85); Woche 17 (Tag 113); und Woche 21 (Tag 141 und zusätzlich einmal zwischen zwei Emicizumab-Dosierungen zwischen Woche 9 und Woche 21) • Woche 22 (Tag 148); Woche 23 (Tag 155); Woche 24 (Tag 162); und Woche 25 (Tag 169) • Anschließend alle 12 Wochen, solange Emicizumab verabreicht wird, bis zum Studienende. <u>Expansionskohorte</u> • Wöchentlich während den Wochen 1-4 unter Emicizumab • Alle vier Wochen während den Wochen 4-25 unter Emicizumab • Anschließend alle zwölf Wochen bis zum Studienende (solange Emicizumab verabreicht wird). Explorative Biomarker-Ziele Biomarker-Endpunkte umfassen den Standard aPTT, modifizierten aPTT, Thromboplastinzeit und deren International Normalized Ratio (INR), D-Dimer, Peakhöhe der Thrombinbildung, FIX-Antikörper, FXIII-Aktivität, FVIII-Hemmkörper-titer, FVIII-Aktivität, Fibrinogen, Prothrombinfragment 1.2 und Von-Willebrand-Faktor Antikörper. Datenerhebung: Patientenberichtete Daten wurden elektronisch mittels zweier unterschiedlicher Geräte erfasst. Daten bezüglich aufgetretener Blutungen (einschließlich Datum und Uhrzeit, Ursache, Art, Lokalisation und Symptome) sowie Hämophilie A-Medikation, einschließlich Emicizumab, wurden mithilfe des BMQ unter Verwendung eines mobilen Endgeräts erfasst. Der BMQ wurde vom pU im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms von Emicizumab entwickelt und inhaltlich und sprachlich validiert. Das Gerät sowie entsprechende Anweisungen wurden den Patienten von Mitarbeitern des jeweiligen Prüfzentrums zur Verfügung gestellt und die Patienten wurden in die korrekte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Bedienung eingewiesen. Patienten waren angehalten, alle Blutungen (einschließlich Datum/Zeit, Ursache, Art, Lokalisation, Symptome) und Behandlung ihrer Erkrankung, einschließlich Emicizumab, einzutragen. Sollte ein Patient keine Blutungen haben oder in einer Woche keine Behandlung erhalten, wurde dies ebenfalls elektronisch erfasst. Dem Patienten war es zudem möglich, Daten bezüglich Blutungen und Behandlung bis zu sieben Tage nachträglich einzutragen. Dieses Zeitfenster zur retrospektiven Datenerfassung wurde im Hinblick auf den Recall-Bias als akzeptabel betrachtet und eingeführt, um die Vollständigkeit der Datenerhebung zu optimieren. Falls es dem Patienten aus irgendeinem Grund nicht möglich war, die Daten innerhalb dieses Zeitfensters einzutragen, wurde dies vom Prüfarzt vorgenommen (via einem webbasierten Dateneingabesystem). In diesem Fall wurden jedoch Symptome in Bezug auf Gelenk- oder Muskelblutungen nicht erhoben, da der Patient sich an diese womöglich nicht mehr zuverlässig erinnern konnte. Die vom Patienten eingetragenen Daten wurden vom pU hinsichtlich klarer Inkonsistenzen zum eCRF geprüft; identifizierte Inkonsistenzen wurden an den Prüfarzt weitergeleitet, um diese mit dem Patienten abzuklären. Daten zu weiteren patientenberichteten Endpunkten (Haem-A-QoL, Haemo-QoL-SF, EQ-5D-5L, EmiPref und Fragen zur Anzahl der Abwesenheitstage von Schule/Beruf) wurden anhand eines Tablets im Studienzentrum bei den jeweiligen geplanten Studienvisiten erfasst. Alle Angaben mussten vor der Gabe jeglicher Studienmedikation erfolgen. Nach Erfassung der Daten mit dem jeweiligen Gerät, wurden die Daten gespeichert und automatisch über das Gerät an die zentrale Datenbank des Vendors weitergeleitet. Erhebungszeitpunkte • BMQ: Im Falle einer Blutung, mindestens jedoch wöchentlich • Review BMQ: Woche 1, 5, 9, 13, 17, 21, 25; bis Studienende alle vier Wochen • Verträglichkeit: kontinuierlich zusätzlich bei Expansionskohorte: • PRO (exkl. Präferenz): Woche 1, 13, 25; bis Studienende alle zwölf Wochen • PRO zur Therapiepräferenz: Woche 17
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Ergänzung eines weiteren Wirksamkeitsendpunkts Mit der ersten Änderung des Studienprotokolls wurde die Anzahl der Spontanblutungen als weiterer Wirksamkeitsendpunkt eingeführt, da dieser Endpunkt bei einer effektiven Behandlung beeinflusst wird und daher als Endpunkt geeignet ist. Ausschluss eines historischen Vergleichs Ein zunächst geplanter historischer Vergleich mit Daten aus der Studie BO39182 wurde mit der ersten Änderung des Studienprotokolls aus der Analyse ausgeschlossen, da die Definition von Blutungen (adaptiert von den ISTH Kriterien) durch limitierte Informationen aus den medizinischen Akten nicht auf die Daten übertragen werden kann. Änderung der Definition von Gelenkblutungen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Die ISTH-Definition von Gelenkblutungen („eine Gelenkblutung muss immer einhergehen mit einer Kombination aus dem Kriterium „ungewöhnliches Gefühl (Aura) im Gelenk“ und einem anderen Symptom für Gelenkblutungen“) wurde modifiziert, um die Verständlichkeit zu verbessern. Nach der veränderten Formulierung kann das Kriterium „ungewöhnliches Gefühl (Aura) im Gelenk“ im Gegensatz zu den anderen Symptomen/Kriterien nicht als alleiniges Kriterium für eine Gelenkblutung berichtet werden.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es erfolgte keine Fallzahlberechnung. Eine Fallzahl von mindestens sechs Patienten für die pharmakokinetische Run-In-Phase wurde zur Erfassung der Pharmakokinetik und Verträglichkeit als geeignet erachtet, um ausreichend Informationen zur Freigabe der folgenden Expansionsphase zu erhalten. Die Schätzung der benötigten Gesamt-Fallzahl von mindestens 40 Patienten basierte in der Hauptsache auf klinischen Überlegungen. Dabei wurde die geringe Anzahl der Patienten mit einer Hämophilie A berücksichtigt. Es wird angenommen, dass mit einer Fallzahl von 40 Patienten ausreichend statistisch robuste Punktschätzer mit adäquaten KIs berechnet werden können.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Es wurde eine Zwischenanalyse zum Zeitpunkt der primären Analyse der HAVEN 3-Studie durchgeführt. Damit sollten Daten für ein vierwöchiges Behandlungsregime zur Verfügung gestellt werden. Der Datenschnitt hierfür war der 30.11.2017. Weitere Zwischenanalysen sind bisher nicht geplant. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch <u>Studienabbruch durch den Patienten oder Prüfarzt</u> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt; • Jede Krankheit, die nach Ermessen des Prüfarztes oder pU bei einem Fortführen der Studie die Sicherheit des Patienten gefährden würde; • Prüfarzt oder pU entscheidet sich, dass ein Austritt aus der Studie im besten Interesse des Patienten ist; • Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit des Patienten, den Protokollanforderungen zu folgen. <u>Abbruch der Studienmedikation</u> • Schwangerschaft <u>Studien Studienabbruch sowie Ausscheiden eines Prüfzentrums nach Ermessen des pU</u> Der pU hatte die Möglichkeit, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Die Inzidenz oder der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen in dieser oder anderen Studien, die auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten hinweist; • Mangelhafte Patientenrekrutierung;

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Im Falle eines Studienabbruchs durch den pU hatte dieser die Entscheidung allen Prüfarzten mitzuteilen. Der pU konnte ein Prüfzentrum jederzeit schließen. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Extrem langsame Patientenrekrutierung; • Mangelhafte Einhaltung des Prüfprotokolls (z. B: ePRO wurden für mehr als acht Wochen nicht vom Prüfarzt kontrolliert); • Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung; • Verstoß gegen die International Conference on Harmonisation (ICH)-Richtlinie zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice); • Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und allen Verpflichtungen wurde nachgekommen)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Einarmige Studie, daher erfolgte keine Randomisierung.
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Einarmige Studie, daher erfolgte keine Randomisierung.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Einarmige Studie, daher erfolgte keine Randomisierung.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Einarmige Studie, daher erfolgte keine Randomisierung.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Einarmige Studie, daher erfolgte keine Randomisierung.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die HAVEN 4-Studie ist eine offene Phase III-Studie. Patienten und Prüfarzte waren demnach nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign und kein Vergleichsarm.
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Wirksamkeitszeitraum für alle Endpunkte Das Datum der ersten Verabreichung von Emicizumab definiert den Beginn des Wirksamkeitszeitraumes für jeden Patienten. Das Ende ist definiert als Datum des klinischen Cutoffs oder das Datum des Abbruchs der initialen Studienzeit. Für Patienten, deren Dosis erhöht wurde, endet der Wirksamkeitszeitraum einen Tag vor der ersten erhöhten Dosis. Der Wirksamkeitszeitraum bei veränderter Dosierung (erhöht/verringert) beginnt mit dem Tag der ersten veränderten Dosis und endet mit dem Tag des klinischen Cutoffs, dem Studienabbruch oder einer weiteren Änderung der Dosis. Aufgetretene Blutungen werden für erhöhte und verringerte Dosierungen separat ausgewertet. Primäre Analyse Die primäre Analyse wird erfolgte, als der zuletzt eingeschlossene Patient 24 Wochen behandelt wurde. Die ABR inklusive der zugehörigen 95 % KI der unterschiedlichen Blutungsereignisse wurde mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells berechnet. Der Zeitraum, den jeder Patient in der Studie verbrachte, ging als Offset-Variable mit ins Modell ein, um unterschiedliche Beobachtungszeiten zu berücksichtigen. Zusätzlich zu den modellbasierten ABR, wurden diese auch mittels einfacher Hochrechnung unter Verwendung folgender Formel ermittelt: $ABR = \left(\frac{\text{Anzahl der Blutungen}}{\text{Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode}} \right) \times 365,25$ Für den Fall, dass die modellierte ARB nicht konvergiert, wurde ausschließlich die berechnete ABR dargestellt. Alle Blutungen wurden zusätzlich deskriptiv dargestellt (Blutungsart, Lokalisation, Ursache). PRO-Analysen <u>EQ-5D-5L</u> Zu jedem Erfassungszeitpunkt wurde die Veränderung des Health Utility Index (HUI) und der VAS in Bezug auf die Werte zu Studienbeginn berechnet. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten berechnet, die von Studienbeginn bis Woche 24 eine klinisch bedeutsame Veränderung (VAS: 7 Punkte; HUI: 0,7 Punkte (12, 112)) zeigten. <u>Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF</u> Für jede einzelne Subskala sowie für die Gesamtscores wurden deskriptive Analysen (Veränderung zum Wert zu Studienbeginn inklusive der zugehörigen 95 % KI) durchgeführt. Zusätzlich wurde der Anteil der Patienten berechnet, die von Studienbeginn bis Woche 24 eine klinisch bedeutsame Veränderung (Körperliche Gesundheit: 10 Punkte; Gesamtscore: 7 Punkte (18)) in der Skala zur körperlichen Gesundheit und dem Gesamtscore zeigten. <u>EmiPref</u> Anhand der Angaben aus den Fragebögen zur Patientenpräferenz wurden die Anteile der Patienten, die eine Emicizumab-Prophylaxe oder eine FVIII-Prophylaxe bevorzugten inklusive

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation									
		95 % KI berechnet. Ebenso wurde der Anteil der jeweiligen Gründe für eine Präferenz und die drei am häufigsten genannten Gründe zusammenfassend dargestellt. <u>Abwesenheitstage von Schule/Beruf, Hospitalisierungstage</u> Die Anzahl der Abwesenheitstage und Hospitalisierungstage wurde mittels deskriptiver Statistik und 95 % KI dargestellt. Verträglichkeitsanalysen Die Verträglichkeitsanalyse erfolgte auf Basis aller Patienten, die mindestens eine Dosis Emicizumab erhalten haben. Daten zur Verträglichkeit wurden durch deskriptive Zusammenfassungen von UE, Laborergebnissen, EKGs, Vitalwerten und Antikörper gegen Emicizumab und neu aufgetretenen Hemmkörpern dargestellt. Um die Gesamtverträglichkeit von Emicizumab zu untersuchen, wurde die Inzidenz der einzelnen UEs zusammengefasst und nach SOC, passendem Thesaurus-Level und Toxizitätsgrad analysiert.									
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Subgruppenanalysen: Für die deskriptiven Daten zu Blutungsereignissen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden und zu allen Blutungsereignissen war die Berechnung verschiedener Subgruppen geplant. Geplant war die Berechnung der modellbasierten ABR mit den korrespondierenden 95 % KI und die berechnete ABR mit dem zugehörigen Interquartil-Range je Subgruppe. Folgende Subgruppen waren prä-spezifiziert: Alter 1: < 18, ≥ 18 Jahre Alter 2: < 65, ≥ 65 Jahre Rasse/Ethnie: asiatisch, afrikanisch oder afro-amerikanisch, kaukasisch, andere Schweregrad Hämophilie A: Mild, Mittelschwer, Schwer Anzahl Zielgelenke: kein Zielgelenk, Zielgelenk (jeglicher Art) FVIII-Hemmkörper-Status: mit FVIII-Hemmkörper, ohne FVIII-Hemmkörper Vorangegangene Behandlung: Bedarfsbehandlung, Routineprophylaxe Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt: < 9, ≥ 9									
Resultate											
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.									
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären	Gesamtpopulation: Insgesamt wurden 51 Patienten gescreent. Drei Patienten wurden als Screening-Failure ausgeschlossen, die 48 geeigneten Patienten wurden wie folgt auf die beiden Studienphasen verteilt. <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>PK-Run-In-Phase</th><th>Expansionsphase</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>a)</td><td>7</td><td>41</td></tr> <tr> <td>b)</td><td>7</td><td>41</td></tr> </tbody> </table>		PK-Run-In-Phase	Expansionsphase	a)	7	41	b)	7	41
	PK-Run-In-Phase	Expansionsphase									
a)	7	41									
b)	7	41									

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation																	
	Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<table><tr><td>c)</td><td>7</td><td>41</td></tr></table> Population Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper: <table><tr><td></td><td>PK-Run-In-Phase</td><td>Expansionsphase</td></tr><tr><td>a)</td><td>4</td><td>36</td></tr><tr><td>b)</td><td>4</td><td>36</td></tr><tr><td>c)</td><td>4</td><td>36</td></tr></table>			c)	7	41		PK-Run-In-Phase	Expansionsphase	a)	4	36	b)	4	36	c)	4	36
c)	7	41																	
	PK-Run-In-Phase	Expansionsphase																	
a)	4	36																	
b)	4	36																	
c)	4	36																	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Weder in der pharmakokinetischen Run-In-Phase noch in der Expansionsphase wurde ein Patient aus der Studie ausgeschlossen, noch hat ein Patient die Studie vorzeitig abgebrochen.																	
14	Aufnahme / Rekrutierung																		
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	<u>PK Run-In-Phase:</u> Einschluss des ersten Patienten in die Studie: 30.01.2016 Einschluss des letzten Patienten in die Studie: 27.02.2017 Datenschnitt: 15.12.2017 <u>Expansionsphase:</u> Einschluss des ersten Patienten in die Studie: 24.05.2017 Einschluss des letzten Patienten in die Studie: 30.06.2017 Datenschnitt: 15.12.2017																	
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie ist derzeit noch laufend. Geplantes Studienende: 12/2020.																	
a: nach CONSORT 2010.																			

CONSORT-Flussdiagramm Studie HAVEN 4 (BO39182) (84, 113)

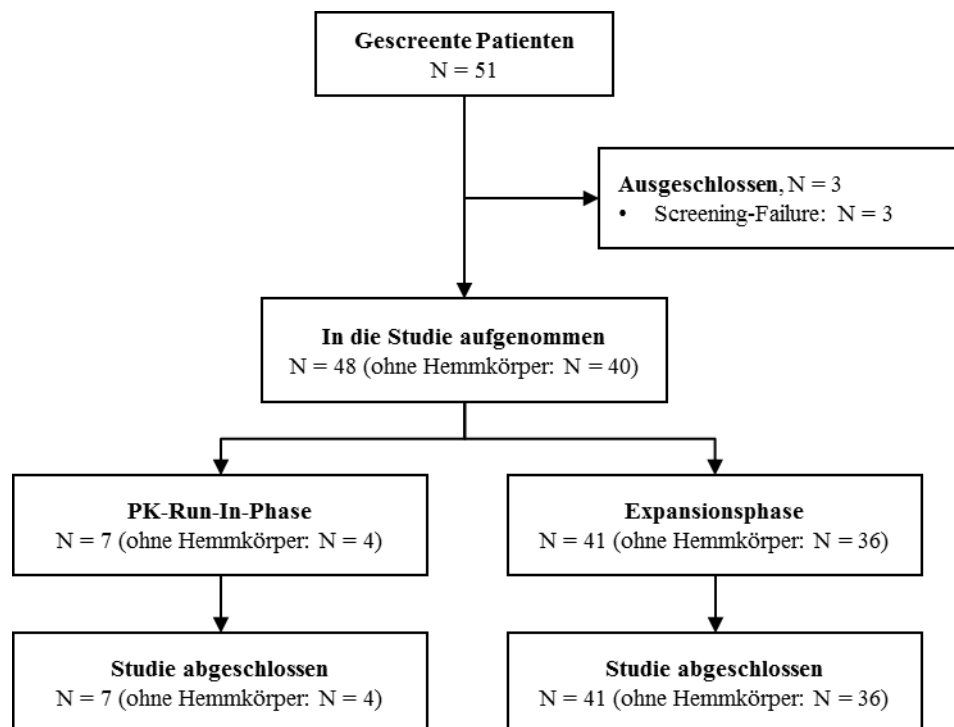


Tabelle 4-156 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie BH29768

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Ziel der NIS BH29768 war die prospektive Erhebung von detaillierten, qualitativ hochwertigen Dokumentationen von Blutungen, deren Behandlungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit bei Patienten mit Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper, die im Rahmen der Routineversorgung behandelt wurden. Primäres Ziel: Dokumentation der Anzahl und Art von Blutungen bei Hämophilie A-Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörper gegen Gerinnungsfaktor VIII (FVIII) unter ihrer aktuellen Standardtherapie und zur Schätzung der Blutungsrate. Sekundäre Ziele: • Dokumentation der Behandlung der Hämophilie A (prophylaktisch oder episodisch) bei betroffenen Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörper; • Sammlung von Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL; monatlich) sowie dem Gesundheitszustand (monatlich und zum Zeitpunkt einer Blutung) von Hämophilie A-Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörpern; • Informationsbeschaffung bzgl. Aspekten der Belastung der Betreuungsperson von Kindern < 12 Jahre; • Sammlung von Informationen zur Verträglichkeit (unerwünschte Ereignisse) in Hämophilie A-Patienten mit oder ohne FVIII-Hemmkörpern; Statistische Hypothese Es erfolgte kein Hypothesentest. Alle Analysen waren deskriptiv.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der Studie BH29768 handelt es sich um eine multizentrische, internationale, NIS. Die Studie setzte sich aus folgenden Kohorten zusammen: Kohorte A: Erwachsene und Jugendliche mit FVIII-Hemmkörpern Episodische oder prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten für mindestens sechs Monate vor Studieneintritt; Dokumentation der Behandlung von Blutungen während der Studienlaufzeit (Wahl des Koagulationsmittels nach Ermessen des Prüfarztes; keine spezifischen Eingriffe im Prüfprotokoll definiert) Kohorte B: Kinder mit FVIII-Hemmkörpern Keine Intervention Kohorte C: Erwachsene und Jugendliche ohne FVIII-Hemmkörper Episodische oder prophylaktische Behandlung mit FVIII-Ersatztherapie für mindestens sechs Monate vor Studieneintritt; Dokumentation der Behandlung von Blutungen während der Studienlaufzeit (Wahl des Koagulationsmittels nach Ermessen des Prüfarztes; keine spezifischen Eingriffe im Prüfprotokoll definiert)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Das ursprüngliche Protokoll vom 27.02.2015 (Version 1) wurde einmal verändert. Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 04.09.2015: Folgende Änderungen wurden vorgenommen: - Ergänzung zweier zusätzlicher Kohorten (Kohorte B (Kinder < 12 Jahre mit FVIII-Hemmkörpern), Kohorte C (Jugendliche und erwachsene Patienten ohne FVIII-Hemmkörper)), die im Anschluss in zwei Interventionsstudien mit Emicizumab eingeschlossen werden sollten (HAVEN 2, HAVEN 3); um prospektiv robuste Daten bzgl. Blutungsrate und gesundheitsbezogener Lebensqualität dieser Patienten über einen Zeitraum von ungefähr sechs Monaten zu sammeln, wurde die NIS um diese beiden Kohorten erweitert; - Änderung der Bezeichnung „mit FVIII-Hemmkörpern“ zu „mit oder ohne FVIII-Hemmkörpern“ im gesamten Studienprotokoll; - Zusätzliche kleine Änderungen zur Verbesserung der Verständlichkeit und Konsistenz;
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> Kohorte A – C (alle Patienten) - Schriftliche Einverständniserklärung; - Bereitschaft und Fähigkeit, allen Aspekten des Prüfprotokolls zu entsprechen, einschließlich des Ausfüllens geeigneter Fragebögen mittels eines elektronischen Handgerätes; Kohorte A: Jugendliche und erwachsene Patienten mit FVIII-Hemmkörpern - Patienten ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; - Diagnose einer angeborenen Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentiertem hohem Hemmkörpertiter (≥ 5 BE); - Dokumentierte episodische oder prophylaktische Behandlung mit Bypassing-Präparaten über die letzten 6 Monate; - Mindestens sechs Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate bei Patienten unter Bedarfsbehandlung oder zwei Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate bei Patienten unter prophylaktischer Behandlung mit Bypassing-Präparaten; Kohorte B: Pädiatrische Patienten mit FVIII-Hemmkörpern - Patienten < 12 Jahre; - Diagnose einer angeborenen Hämophilie A (alle Schweregrade) und dokumentiertem hohem Hemmkörpertiter (≥ 5 BE); - Mindestens vier Blutungen (Patienten ≥ 2 und < 12 Jahre) innerhalb der letzten sechs Monate bzw. mindestens zwei Blutungen (Patienten < 2 Jahre) innerhalb der letzten drei Monate; Kohorte C: Jugendliche und erwachsene Patienten ohne FVIII-Hemmkörper - Patienten ≥ 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; - Keine FVIII-Hemmkörper in der Krankheitsgeschichte (d. h. $\geq 0,6$ BE/mL [oder $\geq 1,0$ BE/mL nur für Labore mit einem niedrigeren Sensitivitäts-Cut-Off für einen FVIII-Hemmkörper-Nachweis von 1,0 BE/mL]);

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• FVIII-Exposition ≥ 150 Tage vor der Rekrutierung; • Diagnose einer angeborenen Hämophilie A und dokumentierter FVIII-Aktivität von $< 1\%$; • Dokumentierte Behandlung mit FVIII (Bedarfsbehandlung oder Prophylaxe) für mindestens die letzten sechs Monate; • Mindestens fünf Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate bei Patienten unter Bedarfsbehandlung (bei Patienten unter Prophylaxe wurden keine Anforderungen bzgl. der Anzahl an Blutungen innerhalb der letzten sechs Monate gestellt); <u>Ausschlusskriterien:</u> • Vorherige Behandlung mit Emicizumab; • Andere ererbte oder erworbene Blutgerinnungsstörung (keine Hämophilie A); • Andauernde (oder während der Studie geplante) ITI mit FVIII oder prophylaktische Behandlung mit FVIII bei Patienten mit aktuell vorhandenen FVIII-Hemmkörpern bzw. FVIII-Hemmkörpern in der Krankheitsgeschichte; • Bestehende Drogen- oder Alkoholabhängigkeit; • Vorherige oder begleitende thromboembolische Erkrankung, wie z. B. tiefe Venenthrombose oder Anzeichen einer thromboembolischen Erkrankung; • Frühere oder bestehende Autoimmun- oder Bindegewebserkrankung; • Eine Hypersensitivität in der Vergangenheit (in Zusammenhang mit Globulin-Zubereitungen); • Geplante Operation (mit Ausnahme kleiner Eingriffe wie Zahnextraktion oder Inzision und Drainage) während der Studienlaufzeit; • Klinisch signifikante Infektion beim Screening (aktive signifikante Infektion beim Screening) • Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von < 200 Zellen/μL (HIV-Infektion mit einer CD4-Zellzahl von ≥ 200 Zellen/μL war erlaubt); • Bestehende Erkrankung oder Behandlung, welche die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnte, oder was nach Einschätzung des Prüfarztes bzw. Co-Prüfer ein unannehmbares Risiko für den Patienten dargestellt oder dazu führen könnte, dass der Patient für die Teilnahme an einer interventionellen Studie zur Untersuchung von Emicizumab nicht geeignet wäre; dazu zählt unzureichende hämatopoetische, hepatische oder renale Funktion (z. B. Thrombozytenzahl < 100.000 Zellen/μL, Hämoglobinlevel von < 8 g/dL (4,97 mmol/L), Gesamtbilirubin $> 1,5$-fach über dem ULN (ausschließlich Morbus Meulengracht), sowie AST und/oder ALT > 3-fach ULN; klinische Anzeichen oder bekannte Labor- oder radiologische Nachweise, die auf eine Zirrhose hinweisen, Serumkreatinin $> 2,5$-fach ULN und Kreatinin-Clearance < 30 mL/min (Cockcroft-Gault-Formel) basierend auf Laboruntersuchungen bis zu sechs Monate vor Eintritt in die Studie;
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. durchgeführt. Insgesamt nahmen 34 Prüfbzentren in 12 Ländern teil: Australien (2), China (3), Costa Rica (1), Deutschland (1), Italien (2), Japan (6), Polen (4), Spanien (3), Südafrika (1), Südkorea (1), Taiwan (1), USA (9)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Nicht zutreffend da NIS.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Das primäre Ziel der Studie war es, Daten zu folgenden Variablen zu sammeln: • Datum und Zeitpunkt des Einsetzens einer Blutung zum Ableiten der Blutungsrate; • Ort, Art und Ursache einer Blutung (behandelte Blutungsepisoden, alle Blutungsepisoden (behandelt und unbehandelt), behandelte Spontanblutungsepisoden, behandelte traumatische Blutungsepisoden sowie behandelte Gelenkblutungsepisoden); Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs wurden nicht berücksichtigt. Ferner wurden im Rahmen der NIS Daten zu folgenden Variablen gesammelt: • Medikation zur Behandlung der Hämophilie A (Arzneimittel, Dosis, Applikationsstart, Behandlungszeitraum (Datum, Zeitpunkt), Verwendungszweck (übliche Prophylaxe-Dosis, einmalige („one-time“) Prophylaxe, Behandlung einer Blutung, Eingriff/Operation); • Kohorte A und Kohorte C: - o Haem-A-QoL (Erwachsene ≥ 18 Jahre) - o Haemo-QoL-SF (Jugendliche im Alter von 12 – 17 Jahren) - o EQ-5D-5L (Erwachsene, Jugendliche) • Kohorte B: - o Haemo-QoL-SF (Kinder im Alter von 8 – 11 Jahren) - o Adaptierter INHIB-QoL-Fragebogen einschließlich Aspekten zur Belastung von Eltern/Betreuungspersonen (Eltern von betroffenen Kindern im Alter von 0 – 11 Jahren) - o Inzidenz und Schweregrad von unerwünschten Ereignissen (alle Kohorten). • Explorative Endpunkte: - o Abwesenheit von Schule/Arbeitsplatz (in Tagen) - o Hospitalisierung aufgrund von Komplikationen Datenerhebung: Patienten wurde ein elektronisches Handgerät zur Verfügung gestellt. Sie wurden gebeten, täglich festzuhalten, ob eine Blutung auftrat oder es zu einer Einnahme von Medikamenten zur Kontrolle einer Blutung oder als Prophylaxe gekommen ist. Die Prüfarzte waren angehalten, die vom Patienten berichteten Informationen mittels eines Webportals monatlich zu überprüfen, um die Vollständigkeit und Richtigkeit der Angaben zu bestätigen. Mittels des elektronischen Handgeräts berichteten die Patienten monatlich Informationen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Haem-A-QoL Fragebogen für Erwachsene ≥ 18 Jahre oder Haemo-QoL-SF für Kinder und Jugendliche im Alter von 8 – 17 Jahren) und dem Gesundheitszustand

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		(EQ-5D-5L Fragebogen für Erwachsene/Jugendliche. Der EQ-5D-5L sollte zudem beim Auftreten einer Blutung ausgefüllt werden. In der Kohorte B haben alle Kinder (im Alter von 8 –11 Jahren) den Haemo-QoL-SF ausgefüllt; die pflegenden Angehörigen verwendeten den adaptierten INHIB-QoL-Fragebogen einschließlich Aspekten zur Belastung von Eltern/Betreuungspersonen. Zusätzlich wurden alle Patienten bzgl. ihrer Anwesenheit in der Tagesstätte/Schule und Fehltagen in der Arbeit befragt. Erhebungszeitpunkte: • Blutungsereignisse: Täglich • Gesundheitszustand (EQ-5D-5L): Monatlich (±3 Tage) • Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF: Monatlich (±3 Tage) • Laborparameter: Monatlich (±3 Tage) • Verträglichkeit: Monatlich oder öfter je nach Auftreten von UE
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Da alle Analysen dieser NIS deskriptiv sind, wurde keine statistische Fallzahlschätzung durchgeführt. Die Fallzahl wurde festgelegt basierend auf der ungefähren Anzahl an Patienten, die zur Durchführung einer geplanten Phase III-Studie in dieser Patientenpopulation benötigt werden.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nicht notwendig
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend (NIS)
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (NIS)
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (NIS)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend (NIS)
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die Studie BH29768 ist eine NIS. Patienten und Prüferärzte waren nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend, da NIS.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die Analysepopulation für jede Kohorte bestand aus allen in die Studie aufgenommenen Patienten, für die Informationen zur Vorbehandlung verfügbar waren. Es fand kein Hypothesentest statt. Alle Analysen wurden als explorativ betrachtet mit deskriptivem Charakter. Für die vorliegende Studie wurde kein statistischer Analyseplan erstellt. Primäre Wirksamkeitsanalyse Zwei Methoden wurden verwendet, um die annualisierte Blutungsrate (annualized bleeding rate, ABR) zu ermitteln: Schätzung basierend auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell (Modell-basierte ABR) und Berechnung mittels einer Formel (berechnete ABR), wie im Folgenden beschrieben: <u>Modell-basierte ABR:</u> Die Blutungsrate wurde mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells geschätzt, welches die unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiträume berücksichtigte (d. h. den Zeitraum, den jeder Patient in der Studie verbrachte (Wirksamkeitsperiode)). Für die Blutungsraten der Patienten unter prophylaktischer bzw. episodischer Behandlung, sowie der gesamten Studienpopulation wurden die 95%igen KI angegeben. <u>Berechnete ABR:</u>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Zusätzlich wurde die ABR mittels folgender Formel berechnet: $ABR = (\text{Anzahl Blutungen} / \text{Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode}) \times 365.25$ Die ABR wurden einschließlich der 95 %igen KI für den Mittelwert, Median sowie Quartilabstand angegeben. Die Anzahl Blutungen und die ABR wurden zusätzlich in Kategorien dargestellt. Für die entsprechenden Anteilswerte wurden die 95 %igen Clopper-Pearson KI mit angegeben. Patientenlisten sowie zusammenfassende Statistiken für individuelle Blutungsraten wurden erstellt. Für die Berechnung der Blutungsrate wurden sowohl die Spontan- als auch die traumatischen Blutungsepisoden berücksichtigt, während Blutungsraten in Bezug auf Eingriffe/Operationen ausgeschlossen wurden. Sekundäranalysen <u>Anzahl verabreichte Dosen und kumulative Dosis pro Arzneimittel</u> Häufigkeitstabellen, zusammenfassende Statistik <u>HRQoL-Fragebögen und Gesundheitszustand (EQ-5D-5L) für Jugendliche/Erwachsene:</u> Zusammenfassende Statistik, graphische Darstellung der Mittelwerte im Laufe der Zeit für jeden geplanten Erhebungszeitpunkt; Alle HRQoL-Analysen wurden für Jugendliche und Erwachsene separat durchgeführt, da für die entsprechenden Altersgruppen unterschiedliche Fragebögen verwendet wurden. Zusätzlich wurden für eine zusammenfassende Darstellung der geplanten und ungeplanten Erhebungen nach einer Blutung Box-Plots für den EQ-5D-5L Utility-Score und die visuelle Analogskala (Visual Analog Scale, VAS) erzeugt. Wurde der EQ-5D-5L-Fragebogen gemäß Protokoll am Tag einer Blutung ausgefüllt, so wurde dies in Zusammenhang mit der Blutung betrachtet. Das UK Crosswalk Value Set wurde zur Berechnung des Utility Index Scores verwendet. Dieser reicht von –0,594 bis 1, wobei Werte über eins für einen bestmöglichen Gesundheitszustand stehen. <u>Verträglichkeit:</u> Für Klassifizierungszwecke wurden Kommentare zu berichteten unerwünschten Ereignissen (UE) bevorzugten Begriffen (Preferred Terms) des Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA®, Version 19.0) zugeordnet. Die Anzahl an Patienten mit berichteten UEs sowie die Anzahl an berichteten UEs wurden nach MedDRA System Organ Class (SOC) und bevorzugten Begriffen tabelliert (separat je Behandlung pro Kohorte). UEs wurden zudem nach Schweregrad zusammengefasst. Nur Blutungen, die die Kriterien eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE) erfüllten wurden als SUE im eCRF gelistet. Alle anderen Blutungen wurden nicht als UE berichtet. Weitere Daten, die mit dem elektronischen Handgerät erhoben wurden, wurden nicht als UE gelistet.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Nicht zutreffend
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Kohorte A: In Kohorte A wurden insgesamt 103 Patienten in die Analysepopulation eingeschlossen: 75 Patienten unter Bedarfsbehandlung und 28 Patienten unter Prophylaxe. Ein Patient wurde gescreent und unterzeichnete die Einverständniserklärung, trat jedoch vor Erhalt des elektronischen Handgerätes aus unbekanntem Grund aus der Studie aus. Dieser Patient wurde nicht in die Analysepopulation eingeschlossen, da keine Informationen zur Behandlung berichtet wurden. Drei Patienten, die während der Wirksamkeitsperiode von der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxe wechselten, wurden zum Zwecke der Datenanalyse der Bedarfsbehandlungsgruppe zugeordnet. Kohorte B: In Kohorte B wurden insgesamt 24 Patienten eingeschlossen: 10 Patienten unter Bedarfsbehandlung und 14 Patienten unter Prophylaxe. Alle Patienten wurden in die Analysepopulation aufgenommen. Keine Patienten wurden von der Studie frühzeitig ausgeschlossen; alle Patienten haben die Studie abgeschlossen. Ein Patient (10,0 %) unter Bedarfsbehandlung und zehn Patienten (71,4 %) unter Prophylaxe sind nach Studienabschluss (zum Zeitpunkt des Cut-Off-Datums) in HAVEN 2 (BH29992) eingeschlossen worden, während 13 Patienten in der NIS verblieben. Kohorte C: In Kohorte C wurden insgesamt 94 Patienten eingeschlossen: 45 Patienten unter Bedarfsbehandlung und 49 Patienten unter Prophylaxe. Drei Patienten, die während der Wirksamkeitsperiode von der Bedarfsbehandlung zur Prophylaxe wechselten, wurden zum Zwecke der Datenanalyse der Bedarfsbehandlungsgruppe zugeordnet. In Kohorte C haben 43 Patienten (95,6 %) unter Bedarfsbehandlung und 47 Patienten (95,5 %) unter Prophylaxe die Studie abgeschlossen. Insgesamt sind 29 Patienten (64,4 %) unter Bedarfsbehandlung und 44 Patienten (89,8 %) unter Prophylaxe in die HAVEN 3 (BH30071) übergegangen.
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Kohorte A: Sieben Patienten (9,3 %) unter Bedarfsbehandlung und fünf Patienten (17,9 %) unter Prophylaxe haben die Studie vorzeitig abgebrochen. Gründe dafür waren: • Nichteinhalten der Studienabläufe: n = 3 • Entscheidung des Prüfarztes: n = 3 • Entscheidung des Patienten: n = 3 • Lost-to-Follow-up: n = 2 • Andere Gründe: n = 1 Kohorte B: Keine Patienten sind vorzeitig verloren gegangen und ausgeschlossen worden. Kohorte C: Zwei Patienten (4,4 %) unter Bedarfsbehandlung und zwei Patienten (4,1 %) unter Prophylaxe haben die Studie vorzeitig verlassen. Gründe hierfür waren: • Todesfall: n = 1 • Lost-to-Follow-up: n = 1

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Nichteinhalten der Studienabläufe: n = 1 - Andere Gründe: n = 1
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten in die Studie: 26.05.2015 Klinischer Datenschnitt: 27.06.2017 Beobachtungsdauer: mindestens 24 Wochen
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde planmäßig beendet.
a: nach CONSORT 2010.		

CONSORT-Flussdiagramm Studie BH29768 (Kohorte C) (56)

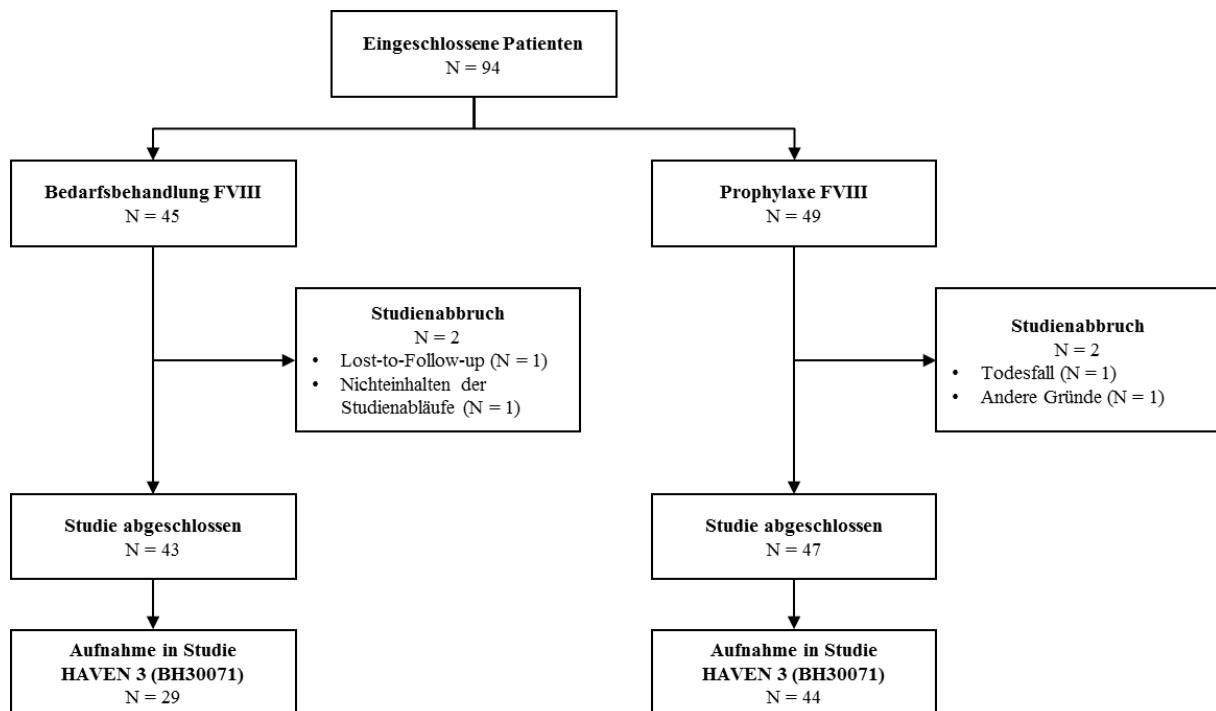


Tabelle 4-157 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie HOHOEMI (JO39881)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	Wirksamkeitsziele: Untersuchung der Wirksamkeit einer Emicizumab-Prophylaxe, basierend auf folgenden Endpunkten • Untersuchung des Effekts einer Emicizumab-Prophylaxe auf die Anzahl von Blutungsepisoden über einen bestimmten Zeitraum, operationalisiert als annualisierte Blutungsrate (ABR); • Reduktion der Blutungsrate im Vergleich zur vorangegangenen Blutungsrate unter einer episodischen Behandlung mit FVIII (basierend auf den Patientenunterlagen); • Untersuchung des Erhalts einer Kontrolle von Blutungen im Hinblick auf die Blutungsrate unter Emicizumab-Prophylaxe im Vergleich zu einer vorangegangenen episodischen Behandlung mit FVIII; Für alle Wirksamkeitsendpunkte wurden folgende Blutungsarten analysiert: Blutungen, die eine Substitutionsbehandlung mit FVIII erforderten, Spontanblutungen (Blutungen ohne identifizierbarem Grund), Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen und alle Blutungen (unabhängig davon, ob diese eine Substitutionsbehandlung mit FVIII erforderten). Verträglichkeitsziele: Untersuchung der Gesamt-Verträglichkeit von Emicizumab, verabreicht alle zwei oder vier Wochen, bei pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper: • Unerwünschte Ereignisse (UE); • UE die zu einem Therapieabbruch führten; • Thromboembolische Ereignissen; • Thrombotische Mikroangiopathie • Reaktionen an der Einstichstelle; • Schwere Hypersensitivität, Anaphylaxie sowie anaphylaktoide Ereignisse; • Körperliche Untersuchungen und Vitalwerte; • Laborauffälligkeiten; • Antikörper gegen Emicizumab; • FVIII-Hemmkörper; Pharmakokinetisches Ziel: • Charakterisierung der Pharmakokinetik bei subkutaner Verabreichung von Emicizumab in der Dosierung 6 mg/kg im vierwöchigen Abstand oder 3 mg/kg im zweiwöchigen Abstand; Weitere explorative Ziele: • Untersuchung pharmakodynamischer Parameter (z.B. aPTT, FVIII-Aktivität) bei einer Q4W-Dosierung und einer Q2W-Dosierung von Emicizumab • Untersuchung der Hüft- und Fußgelenke unter Verwendung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		von Kernspintomographie und Untersuchung der Ellbogen, Knie, Fußgelenke und des Gangbildes unter Verwendung des „Hemophilia Joint Health Score 2.1“ (HJHS) zu spezifizierten Zeitpunkten im Rahmen der Studie; • Untersuchung der körperlichen Aktivität (Art, Dauer, Anzahl an Blutungsereignissen) unter einer subkutanen Emicizumab-Prophylaxe (Q4W oder Q2W); • Untersuchung der Behandlungspräferenz von Emicizumab im Vergleich zur vorangegangenen Behandlung, bei Patienten, die vor Studienbeginn eine episodische oder prophylaktische Behandlung mit FVIII erhalten haben; Statistische Hypothese Es wurde im Rahmen dieser Studie kein formaler Hypothesentest geplant. Alle Analysen sind deskriptiver Art.
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Bei der HOHOEMI-Studie handelt es sich um eine laufende multizentrische, nicht-randomisierte, offene klinische Phase III-Studie, in die pädiatrische Patienten (< 12 Jahre) mit einer schweren Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper eingeschlossen werden. Untersucht werden zwei unterschiedliche Dosierungsschemata: • Q4W: Nach der Initial-Dosierung von 3 mg/kg Emicizumab wöchentlich, wird eine Erhaltungsdosierung von 6 mg/kg im Abstand von vier Wochen verabreicht. • Q2W: Nach der Initial-Dosierung von 3 mg/kg Emicizumab wöchentlich, wird eine Erhaltungsdosierung von 3 mg/kg im Abstand von zwei Wochen verabreicht. Die Zuteilung der Patienten auf die beiden Studienarme Q2W und Q4W erfolgt 1:1. Weitere Details zur Zuteilung sind dem Studienprotokoll nicht zu entnehmen.
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen in Form von Amendments des Studienprotokolls liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers nicht vor.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<u>Einschlusskriterien:</u> • Unterzeichnete Einverständniserklärung durch den rechtlichen Vormund; • Alter < 12 Jahre zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; • Körpergewicht > 3 kg zum Zeitpunkt der Einverständniserklärung; • Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, Behandlungspläne, Labortests sowie weitere Studienuntersuchungen einzuhalten; • Der Erziehungsberechtigte erklärt sich bereit alle Studienprozeduren zu begleiten (einschließlich des

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Ausfüllens von Fragebögen zur Erfassung von Blutungen und dem Verbrauch von Arzneimitteln); • Diagnose einer schweren (endogenes FVIII Level <1%), angeborenen Hämophilie A • Negativer Test auf FVIII-Hemmkörper (<0,6 BU/mL) im aktuellsten Assay innerhalb 8 Wochen vor Studieneinschluss; • Dokumentation von Blutungsepisoden und Details zur Behandlung mit Gerinnungsfaktoren (einschließlich der Dokumentation, wenn keine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren erfolgte) für die letzten 12 Wochen vor Einschluss der Patienten < 2 Jahre und für die letzten 24 Woche vor Einschluss der Patienten ≥ 2 Jahre; • Ausreichende hämatopoetische Funktion, definiert als Thrombozytenzahl $\geq 100 \times 10^9/\mu\text{L}$ und Hämoglobinlevel von $\geq 8 \text{ g/dL}$ ($4,97 \text{ mmol/L}$) zum Zeitpunkt des Screenings; • Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin $\leq 1,5$-fach der oberen Grenze des institutionellen Normwertbereichs (ULN, upper limit of normal) (ausschließlich Morbus Meulengracht); AST und ALT ≤ 3-fach altersspezifisches ULN zum Zeitpunkt des Screenings; • Ausreichende Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin $\leq 1,5$-faches altersspezifisches ULN und Kreatinin-Clearance $> 70 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ (nach der Bedside Schwartz Formel); • Frauen im gebärfähigen Alter müssen einen negativen Serum-Schwangerschaftstest zum Screening vorweisen. Frauen im gebärfähigen Alter müssen außerdem zustimmen für den Behandlungszeitraum mit Emicizumab und mindestens 24 Wochen (5 Halbwertszeiten) nach der letzten Emicizumab-Injektion enthaltsam zu bleiben oder hocheffektive Verhütungsmethoden (Versagensquote < 1 % pro Jahr) zu verwenden <u>Ausschlusskriterien:</u> • Andere angeborene oder erworbene Blutgerinnungsstörung (keine Hämophilie A); • Laufende ITI; • Vorangegangene (innerhalb der letzten 12 Monate) oder aktuelle Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung (mit Ausnahme einer vorangegangenen katheterassozierten Thrombose, für die aktuell keine antithrombotische Behandlung stattfindet) oder derzeitige Anzeichen einer thromboembolischen Erkrankung; • Weitere Erkrankungen (z. B. bestimmte Autoimmunerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen), die das Risiko einer Blutung oder einer Thrombose erhöhen können; • Eine klinisch relevante Hypersensitivität in der Vergangenheit, die in Bezug zu einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern steht; • Bekannte HIV-Infektion, Hepatitis B Virusinfektion oder

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Hepatitis C Virusinfektion; • Erhöhtes Risiko einer thrombotischen Mikroangiopathie (z. B. Fälle thrombotischer Mikroangiopathien in der medizinischen oder familiären Historie), nach Ansicht des Prüfarztes; • Einnahme systemischer Immunmodulatoren (z. B. Interferon, Kortikosteroide) zum Zeitpunkt der Rekrutierung oder geplante Einnahme während der Studienlaufzeit; • Im Studienzeitraum geplante chirurgische Eingriffe (mit Ausnahme kleinerer Eingriffe wie Zahnextraktion, Schnitte und Drinagen sowie die Entfernung eines zentralen Venenzugangs) • Vorangegangene Behandlung mit Emicizumab; • Einnahme folgender Medikamente: - Ein Prüfarzneimittel zur Behandlung oder Reduktion des Risikos hämophiler Blutungen im Zeitraum von fünf Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation; - Ein nicht mit der Hämophilie verbundenes Prüfarzneimittel innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist; • Mangelnde Fähigkeit dem Studienprotokoll zu folgen (nach Ansicht des Prüfarztes);
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	Die Studie wurde von der Firma Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. durchgeführt. Alle Studienzentren befanden sich in Japan.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Emicizumab wird generell subkutan verabreicht. Patienten erhielten eine Initialdosis von wöchentlich 3 mg/kg Emicizumab in den ersten vier Wochen; anschließend entweder 3 mg/kg alle zwei Wochen (Q2W Kohorte) oder eine Dosierung von 6 mg/kg alle vier Wochen (Q4W Kohorte).
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	Wirksamkeitsziele Die unter 2b genannten Wirksamkeitsziele werden für verschiedene Typen von Blutungsepisoden untersucht: • <u>Blutungsepisoden, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden</u>, definiert wie folgt: Den Anzeichen und Symptome einer Blutung (z.B. Schmerz, Schwellungen) folgt direkt eine Behandlung mit einem Gerinnungsfaktor. Eine Blutungsepisode startet mit den ersten Anzeichen und endet 72 Stunden nach der letzten Injektion; alle wiederauftretenden Symptome einer Blutung an der gleichen Lokalisation oder wiederholte Injektionen innerhalb dieses Zeitraums zählen zu dem gleichen Blutungsereignis; Jede Injektion, die nach mehr als 72 Stunden nach der vorangegangenen Injektion verabreicht wird, wird als erste Injektion zur Behandlung einer neuen Blutung der gleichen Lokalisation bewertet; Jede Blutung an einer anderen Lokalisation wird als separate Blutung bewertet, unabhängig der Zeitspanne von der letzten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Injektion; • <u>Alle Blutungsepisoden</u>, definiert wie folgt: Unter diesem Endpunkt werden alle Blutungen gewertet, unabhängig davon, ob eine Behandlung mit Gerinnungsfaktoren erfolgte oder nicht, mit folgender Ausnahme: Blutungen aufgrund von Operationen oder medizinischen Eingriffen werden nicht berücksichtigt. • <u>Spontanblutungsepisoden</u> definiert wie folgt: Blutungen, für die kein offensichtlicher Auslöser wie z. B. eine traumatische Verletzung, vorangegangene „anstrengende“ körperliche Aktivität, Überlastung oder eine Operation/medizinischer Eingriff dokumentiert wurde. Die Bewertung von „anstrengend“ oder Überlastung obliegt dem Patienten. • <u>Traumatische Blutungsepisoden</u>, definiert wie folgt: Blutungen für die ein bekannter oder bekannt geglaubter Grund vorliegt. Außerdem werden Blutungen, die auf Verletzungen folgen als traumatische Blutungen klassifiziert. • <u>Blutungen in Folge eines medizinischen Eingriffs</u>, definiert wie folgt: Blutungen wie z. B. Hämatome aufgrund von Operationen oder invasiven Prozeduren (z. B. Zahnextraktion, Venenpunktion oder subkutaner Arzneimittelgabe) oder invasiver diagnostischer Prozeduren (z.B. Lumbalpunktion, arterielle Blutgasanalyse oder Endoskopie mit Biopsie) werden nicht als Blutungen bewertet, werden allerdings als eigene Ereignisse dokumentiert und ausgewertet. Definition der Lokalisation einer Blutung • <u>Zielgelenke</u>: Ein Zielgelenk wird als solches gewertet, wenn mindestens drei Blutungen in das gleiche Hauptgelenk (Hüfte, Ellenbogen, Handgelenk, Schulter, Knie oder Fußgelenk) innerhalb der letzten 24 Wochen vor Studieneintritt auftraten. Zielgelenke werden bei Kindern unter 2 Jahren nicht bestimmt, falls keine Dokumentation der Blutungsepisoden der letzten 24 Wochen vor Studieneintritt vorliegt. • <u>Gelenkblutungen</u>: Lokalisationen nach dem Bleeding Episode Log in Appendix 3-1 • <u>Intramuskuläre Blutungen</u>: Lokalisationen nach dem Bleeding Episode Log in Appendix 3-1 • <u>Andere Blutungen</u>: Lokalisationen nach dem Bleeding Episode Log in Appendix 3-1 Verträglichkeit Gesamtverträglichkeit von Emicizumab in einer Dosierung von 3 mg/kg Q2W oder 6mg/kg Q4W, operationalisiert durch folgende Endpunkte: • Unerwünschte Ereignisse (UE); • UE, die zum Behandlungsabbruch führten; • Inzidenz und Schweregrad von thromboembolischen Ereignissen; • Thrombotischen Mikroangiopathien (TMA); • Reaktionen an der Einstichstelle; • Schwere Hypersensitivität, Anaphylaxie sowie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		anaphylaktoider Ereignisse; • Körperliche Untersuchungen und Vitalwerte; • Laborauffälligkeiten; • Antikörper gegen Emicizumab; • FVIII-Hemmkörper; Die Messung der Verträglichkeit umfasst die Exposition, UE, klinische Labordaten, Vitalwerte, EKG, Verbrauch verwendeter Begleitmedikationen und das Auftreten neuer FVIII-Hemmkörper. Pharmakokinetik Beurteilung der Pharmakokinetik von Emicizumab subkutan verabreicht Q2W oder Q4W bei pädiatrischen Patienten mit Hämophilie A ohne Inhibitoren. Explorative Ziele <u>Gelenkstatus:</u> Die Gelenke werden wie folgt untersucht: • Kernspintomographie vor der Initiierung von Emicizumab und darauf folgend alle 96 Wochen: beide Fußgelenke und Knie werden zentral mittels der additiven MRI Skala der International Prophylaxis Study Group (IPSG) bewertet (114). • Hemophilia Joint Health Score (HJHS) 2.1 vor der Initiierung von Emicizumab und darauf folgend alle 48 Wochen für das Gangbild und folgende Gelenke: Ellbogen, Knie und Fußgelenke <u>Patientenberichtete Endpunkte:</u> • Informationen zur <u>körperlichen Aktivität</u>: Die Erziehungsberechtigten werden aufgefordert, die körperlichen Aktivitäten des Patienten in der Woche nach jedem spezifizierten Zeitpunkt während der Emicizumab-Behandlung mittels des Activities Questionnaires zu dokumentieren. Aus administrativen Gründen wird das Aktivitätslevel zu Studienbeginn definiert als Aktivitätslevel in der ersten Woche nach Studieneinschluss und nicht vor Beginn der Emicizumab-Behandlung. Es wird davon ausgegangen, dass sich innerhalb dieser kurzen Zeit das Aktivitätslevel nicht grundlegend ändert und dem vor Emicizumab-Behandlung sehr ähnlich ist. Zudem würde eine Änderung des Aktivitätslevels vor Studieneinschluss eher zu einer Unter- als zu einer Überschätzung des Effekts von Emicizumab auf das Aktivitätslevel führen. • <u>Behandlungspräferenz</u>: die Präferenz für eine Behandlung mit Emicizumab wird über den Präferenz-Survey (Appendix 5, Studienprotokoll HOHOEMI) untersucht. Dabei werden die Erziehungsberechtigten aufgefordert zu bewerten, welche Behandlung sie für ihr Kind bevorzugen würden, basierend auf den Erfahrungen einer intravenösen FVIII-Behandlung (episodisch und prophylaktisch) und einer subkutanen Behandlung mit Emicizumab. Erziehungsberechtigte, die eine Präferenz gezeigt haben, werden aufgefordert, die drei Hauptfaktoren zu identifizieren und zu ranken.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Datenerhebung: Die Datenerhebung aller patientenberichteter Endpunkte (Blutungen/Behandlung, Aktivitäten, Behandlungspräferenz) erfolgte über Papierfragebögen, deren Ergebnisse von Mitarbeitern des Studienzentrums in das EDC System übertragen wurden. Die weitere Datenerfassung überfolgte über elektronische Case Report Forms (eCRF). Diese wurden von geschultem Personal des Studienzentrums ausgefüllt und vom Leiter der klinischen Prüfung (principal investigator) überprüft und elektronisch signiert.
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Änderungen in Form von Amendments des Studienprotokolls liegen zum Zeitpunkt der Einreichung des Nutzendossiers nicht vor.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es erfolgte keine Fallzahlberechnung. Es wurde angenommen, dass eine minimale Fallzahl von 12 Patienten (jeweils mindestens 6 Patienten in Q2W Kohorte und Q4W Kohorte) notwendig ist um Wirksamkeit, Verträglichkeit und Pharmakokinetik in den beiden individuellen Kohorten zu erfassen. Bei der Fallzahlschätzung wurde berücksichtigt, dass es nur eine limitierte Anzahl an pädiatrischen Hämophilie-A-Patienten gibt.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Zwischenanalysen Es wurden keine Zwischenanalysen geplant. Jedoch war ein Interim-Review der Daten aus Zulassungsgründen möglich. Dieser Interim-Review sollte alle Daten bis mindestens 12 Wochen unter Emicizumab-Prophylaxe von mindestens 6 Patienten aus jeder Kohorte enthalten. Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch <u>Studienabbruch durch den Patienten oder Prüfarzt</u> • Widerruf der Einverständniserklärung durch den Patienten zu jedem beliebigen Zeitpunkt; • Jede Krankheit, die nach Ermessen des Prüfarztes oder pU bei einem Fortführen der Studie die Sicherheit des Patienten gefährden würde; • Prüfarzt oder pU entscheidet sich, dass ein Austritt aus der Studie im besten Interesse des Patienten ist; • Fehlende Bereitschaft oder Fähigkeit des Patienten, den Protokollanforderungen zu folgen. <u>Abbruch der Studienmedikation</u> • Schwangerschaft • UE, dass als nicht akzeptabel bewertet wurde <u>Studien Studienabbruch sowie Ausscheiden eines Prüfzentrums nach Ermessen des pU</u> Der pU hatte die Möglichkeit, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Die Inzidenz oder der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen in dieser oder anderen Studien, die auf ein

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten hinweist; • Mangelhafte Patientenrekrutierung; Im Falle eines Studienabbruchs durch den pU hatte dieser die Entscheidung allen Prüfarzten mitzuteilen. Der pU konnte ein Prüfzentrum jederzeit schließen. Gründe hierfür konnten u. a. sein: • Extrem langsame Patientenrekrutierung; • Mangelhafte Einhaltung des Prüfprotokolls (z. B: ePRO wurden für mehr als acht Wochen nicht vom Prüfarzt kontrolliert); • Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung; • Verstoß gegen die International Conference on Harmonisation (ICH)-Richtlinie zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice); • Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und allen Verpflichtungen wurde nachgekommen)
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	Nicht-randomisiertes Studiendesign
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht-randomisiertes Studiendesign
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht-randomisiertes Studiendesign
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht-randomisiertes Studiendesign
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht-randomisiertes Studiendesign
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die HOHOEMI-Studie ist eine offene Phase III-Studie. Patienten und Prüfarzte waren demnach nicht verblindet.
11b	Falls relevant, Beschreibung der	Nicht zutreffend, da offenes Studiendesign.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ähnlichkeit von Interventionen	
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	Die primäre Analyse wird erfolgen, wenn alle eingeschlossenen Patienten 24 Wochen behandelt wurden oder die Studie abgebrochen haben (was zuerst eintritt). Die primäre Analysepopulation für die Wirksamkeit umfasst alle Patienten, die die Einschlusskriterien bei Screening erfüllt haben und die mindestens einmal mit Emicizumab behandelt wurden. Wirksamkeitsanalysen des primären Endpunkts Die ABR der behandelten Blutungen wird mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells berechnet. Dabei wird die Anzahl der Blutungen eines Patienten in Abhängigkeit von seiner Behandlung modelliert. Um unterschiedliche Beobachtungszeiten zu berücksichtigen, wird der Zeitraum, den jeder einzelne Patient in der Studie verbrachte, als Offset mit ins Modell aufgenommen. Basierend auf der Dokumentation von vergangenen Blutungsepisoden (Timing und Lokalisation) sowie Angaben zur Behandlung mit Gerinnungsfaktoren, wird zudem die ABR während der Studie mit der früheren ABR intraindividuell verglichen. Diese Analysen werden für verschiedene Arten von Blutungen durchgeführt: Blutungen, die eine Einnahme von Gerinnungsfaktoren erfordern, spontane Blutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen sowie alle Blutungen (unabhängig von Behandlung mit Gerinnungsfaktoren). Zusätzlich zu den modellbasierten ABR werden diese auch mittels einfacher Hochrechnung unter Verwendung folgender Formel ermittelt: $ABR = \left(\frac{\text{Anzahl der Blutungen}}{\text{Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode}} \right) \times 365,25$ Für den Fall, dass die modellierte ARB nicht konvergiert, wird ausschließlich die berechnete ABR dargestellt. Alle Blutungen werden zusätzlich deskriptiv dargestellt (Anzahl, Blutungsart, Lokalisation, Dauer, Blutungsmuster).
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	Verträglichkeit In diese Analysen werden alle Patienten, die mindestens einmal Emicizumab erhalten haben, eingeschlossen. Um die Gesamtverträglichkeit von Emicizumab zu untersuchen, wird die Anzahl der Patienten mit UEs sowie die Anzahl der UEs klassifiziert nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term dargestellt. Diese Analysen werden getrennt nach Schweregrad der UE wiederholt. Deskriptive Analysen der Laborparameter sowie deren Veränderung zu Baseline werden durchgeführt. Der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von FVII Hemmkörpern und Antikörpern gegenüber Emicizumab sowie Endpunkten zur Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik wird deskriptiv analysiert und berichtet. Pharmakokinetik In diese Analysen werden alle Patienten, die mindestens einmal Emicizumab erhalten haben und für die nach Behandlung

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		mindestens eine Plasmakonzentration von Emicizumab vorliegt, eingeschlossen. Deskriptive Analysen der Plasmakonzentration von Emicizumab werden für allen Kohorten durchgeführt. Nicht-lineare gemischte Modelle werden zur Analyse der Dosierung-Konzentrationszeit nach einer subkutanen Verabreichung von Emicizumab verwendet. Hierfür ist geplant, die Studiendaten mit den klinischen Studiendaten der Phase I/II und Phase III zusammenzuführen. Explorative Analysen <u>Pharmakodynamische Analyse:</u> In diese Analysen werden alle Patienten, die mindestens einmal Emicizumab erhalten haben und für die mindestens ein pharmakodynamischer Biomarker (z.B. aPPT, FVIII Aktivität) vorliegt, eingeschlossen. Deskriptive Analysen aller Pharmakodynamischer Variablen wird durchgeführt. <u>Beurteilung der Gelenke:</u> In diese Analysen werden alle Patienten, die mindestens einmal Emicizumab erhalten haben und die mindestens eine MRI Messung und/oder ein HJHS Score vorliegt, eingeschlossen. Scores für Knie und Fußgelenk werden basierend auf MRI Daten berechnet. Scores für Ellenbogen, Knie, Fußgelenk und Gang werden basierend auf HJHS Daten berechnet. Die Veränderung der Scores zu Baseline wird deskriptiv dargestellt. <u>PRO:</u> In diese Analysen werden alle Patienten, die mindestens einmal Emicizumab erhalten haben und die mindestens einmal den Aktivitätsfragebogen ausgefüllt haben, eingeschlossen. Die Veränderung der Aktivitätsdauer (getrennt nach Aktivitätstyp) zu Baseline sowie die Ergebnisse des Emicizumab Preference Surveys werden deskriptiv dargestellt
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Ein Flussdiagramm nach CONSORT kann auf Basis der vorliegenden Informationen (Studienprotokoll und Poster) zum derzeitigen Zeitpunkt nicht erstellt werden.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	a) nicht zutreffend, da nicht-randomisiertes Studiendesign b) N = 13 c) N = 13
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von	Kein Patient beendete die Studie vorzeitig.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Gründen	
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten in die Studie: 04. September 2017 Einschluss des letzten Patienten in die Studie: Nicht bekannt Datenschnitt: 18. Juli 2018
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Studie ist derzeit noch laufend (Rekrutierung beendet); geplantes Studienende ist im Juni 2021.
a: nach CONSORT 2010.		

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. Quellspezifische 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 4-158 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAVEN 3 (BH30071)

Studie: HAVEN 3 (BH30071)**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Primary Clinical Study Report - Study BH30071 (HAVEN 3) - A randomized, multicenter, open-label, Phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients without inhibitors. Report No.1082237, March 2018.	A
Protokoll BH30071 Version 3	B
Statistischer Analyse Plan Version 1.0	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

☒ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☐ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Geeignete Patienten wurden im Verhältnis 2:2:1 (Emicizumab-Prophylaxe 1.5 mg/kg/Woche, Emicizumab-Prophylaxe 3 mg/kg/2 Wochen, FVIII-Bedarfsbehandlung) in die drei Studienarme randomisiert. Es wurde eine permutierte Block-Randomisierung stratifiziert nach der Anzahl der Blutungen 24 Wochen vor Studieneintritt durchgeführt.

A,C

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Geeignete Patienten wurden mittels interaktivem Sprach- und Webdialogsystem im Verhältnis 2:2:1 in die drei Studienarme randomisiert. Das interaktive Sprach- und Webdialogsystem wurde durch einen unabhängigen Anbieter zur Verfügung gestellt. Die Randomisierungssequenzen wurden nach einer zuvor festgelegten Methode (adjustierte Blockrandomisierung) computergeneriert.

A,C

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

2.

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Randomisierung wurde unter Verwendung des interaktiven Sprach- und Webdialogsystems durchgeführt. Die Randomisierungsliste war weder den Studienzentren, den Studienmonitoren, den Statistikern noch dem Sponsor zugänglich.

A,C

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie.

A,C

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist eine offene randomisierte kontrollierte Studie.

A,C

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☐ ja ☒ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den drei Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demographischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für bei Patienten mit schwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper (FVIII-Restaktivität < 1 %) typisch sind, vergleichbar.
A,C

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

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es handelte sich um eine offene randomisierte, kontrollierte Phase III-Studie mit parallelem Design. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen.

Durch die fehlende Verblindung besteht grundsätzlich ein Verzerrungspotenzial für die dargestellten Ergebnisse. Das Verzerrungspotenzial ist aus diesem Grund endpunktspezifisch zu betrachten.

Sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Insgesamt wurde das Verzerrungspotenzial auf Studienebene daher mit „niedrig“ beurteilt.
A,C

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: Alle Blutungsepisoden

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist nicht verblindet.
A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Hauptanalyse der ABR wurde adäquat nach ITT-Prinzip durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Arm A: 36/36 (100%) vs. Arm B: 35/35 (100%) vs. Arm C: 18/18 (100%)). Alle Patienten gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Analyse der ABR ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Blutungsraten zwischen den drei Behandlungsgruppen wurden mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells analysiert. Um eine unterschiedlich lange Beobachtungsdauer der Patienten zu berücksichtigen, wurde die individuelle Beobachtungszeit (Tag der Randomisierung bis Tag der Visite zu Woche 24 oder, falls zutreffend, Tag des vorzeitigen Studienabbruchs) als Offset-Variable in das Modell aufgenommen. Blutungen wurden von den Patienten über ein mobiles elektronisches Handgerät erfasst, welches nach den Richtlinien der FDA für die elektronische Aufzeichnung von Daten (21 Code of Federal Regulations, Part 11) entwickelt wurde. Somit wurde eine sichere und akkurate Erhebung der Daten ermöglicht. Die Art der Blutungen kann mit klar definierten Regeln/Kriterien, die vorab im Protokoll spezifiziert wurden, objektiv erhoben und ausgewertet werden. Die Erhebung der Blutungsraten erfolgte somit unabhängig von subjektiven Einflussfaktoren. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt und es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Auch sonstige, das Verzerrungspotenzial beeinflussende Faktoren, wurden für den Endpunkt nicht identifiziert. In der Gesamtschau wird das Verzerrungspotenzial daher als niedrig eingestuft.

A,B,C

Endpunkt: Behandelte Blutungsepisoden

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist nicht verblindet.

A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Hauptanalyse der ABR wurde adäquat nach ITT-Prinzip durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Arm A: 36/36 (100%) vs. Arm B: 35/35 (100%) vs. Arm C: 18/18 (100%)). Alle Patienten gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Analyse der ABR ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsarten, sondern lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsarten. Diese waren nach klaren Kriterien die vorab im Protokoll spezifiziert wurden definiert und können somit objektiv ausgewertet werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial in der Gesamtschau für alle Blutungsarten als niedrig eingestuft.
A,B,C

Endpunkt: Gelenkblutungsepisoden**1. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist nicht verblindet.
A,C

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

Die Hauptanalyse der ABR wurde adäquat nach ITT-Prinzip durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Arm A: 36/36 (100%) vs. Arm B: 35/35 (100%) vs. Arm C: 18/18 (100%)). Alle Patienten gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Analyse der ABR ein.
C

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

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gab keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Es gibt keinen Unterschied in der Erhebung der verschiedenen Blutungsarten, sondern lediglich Unterschiede in der Definition der unterschiedlichen Blutungsarten. Diese waren nach klaren Kriterien die vorab im Protokoll spezifiziert wurden definiert und können somit objektiv ausgewertet werden. Daher wird das Verzerrungspotenzial in der Gesamtschau für alle Blutungsarten als niedrig eingestuft.

A,B,C

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist nicht verblindet.

A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Hauptanalyse des Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS wurde adäquat nach ITT-Prinzip durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten: Arm A: 36/36 (100%) vs. Arm B: 32/35 (91,4%) vs. Arm C: 15/18 (83,3%)). Alle Patienten für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag, gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Analyse des Gesundheitszustands mittels EQ-5D-VAS ein. Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 25 den Anforderungen von $\geq 70\%$.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Somit gibt es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts EQ-5D-VAS erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand mit den Items der EQ-5D-VAS insgesamt als hoch eingestuft.

A,B,C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haem-A-QoL

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist nicht verblindet.

A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Hauptanalyse der Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haem-A-QoL wurde adäquat nach ITT-Prinzip durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten für den Gesamtscore: Arm A: 36/36 (100%) vs. Arm B: 32/35 (91,4%) vs. Arm C: 14/17 (82,4%). Alle Patienten die mindestens 18 Jahre alt waren und für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag, gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Haem-A-QoL ein. Die Rücklaufquoten entsprechen bis einschließlich Woche 25 den Anforderungen von $\geq 70\%$.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Somit gibt es keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts Haem-A-QoL erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Die Rücklaufquoten waren über den Studienverlauf hinweg hoch. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitszustand mit den Items der Haem-A-QoL insgesamt als hoch eingestuft.

A,B,C

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haemo-QoL-SF

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist nicht verblindet.

A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Hauptanalyse der Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haemo-QoL-SF wurde adäquat nach ITT-Prinzip durchgeführt (Anzahl ausgewerteter Patienten für den Gesamtscore: Arm A: 0/0 (100%) vs. Arm B: 0/0 (100%) vs. Arm C: 1/1 (100%). Alle Patienten die mindestens 18 Jahre alt waren und für die ein ausgefüllter Fragebogen zu Studienbeginn sowie für mindestens eine Folgevisite vorlag, gingen entsprechend ihrer Randomisierung in die Analyse der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität mittels Haem-A-QoL ein.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Da nur ein Patient in Arm C noch keine 18 Jahre alt war, wird der Haemo-QoL-SF nur deskriptiv ausgewertet.

A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☒ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung des patientenberichteten Endpunkts Haem-A-QoL erfolgte mit Kenntnis der Behandlung. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Nur ein Patient hat den Fragebogen ausgefüllt. Aufgrund der fehlenden Verblindung und der geringen Anzahl an ausgefüllten Fragebögen wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Gesundheitsbezogene Lebensqualität mit den Items des Haemo-QoL-SF insgesamt als hoch eingestuft.

A,B,C

Endpunkt: Verträglichkeit

1. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die HAVEN 3 ist nicht verblindet.

A,C

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Eine Auswertung der Verträglichkeitsendpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht *lege artis* und würde auch der Intention der Verträglichkeitsanalyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der verträglichkeitsbezogenen Ereignisse erfolgte für die Safety Analysis Population (SAP). Sie bezog sich auf alle Patienten, die jedoch „*as treated*“ ausgewertet wurden, welche also mindestens eine Dosis einer der Komponenten der Studienbehandlung erhalten hatten Arm A: 36/36 (100%) vs. Arm B: 35/35 (100%) vs. Arm C: 18/18 (100%). Die Vorgehensweise bei der Verträglichkeitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.
C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☒ hoch

Begründung für die Einstufung:

Unerwünschte Ereignisse wurden ab Beginn der Behandlung bis 24 Wochen nach Beendigung der Studienbehandlung, bis zum Beginn einer nicht protokollkonformen Folgetherapie oder dem betrachteten Datenschnitt erfasst. Aufgrund der geringen Fallzahl und der wenigen Ereignisse, wird eine zeit-adjustierende Auswertung (z. B. Ereigniszeitanalyse) als nicht adäquat erachtet. Es wurden die rohen Inzidenzen der beiden Behandlungsarme verglichen. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Der Abgleich des Studienberichtes mit den geplanten Analysen gemäß Studienprotokoll ergab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Weitere das Verzerrungspotenzial beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert. Aufgrund der fehlenden Verblindung wird das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Verträglichkeit insgesamt als hoch eingestuft.

Für unerwünschte Ereignisse vom WHO-Grad 3-4 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotenzials und wird für diese beiden Kategorien als niedrig eingestuft.

A,B,C

Tabelle 4-159 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für den intraindividuellen Vergleich

Vergleich: FVIII-Prophylaxe (BH29768) – Emicizumab-Prophylaxe (BH30071)

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
Primary Clinical Study Report - Study BH30071 (HAVEN 3) - A randomized, multicenter, open-label, Phase III clinical trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of prophylactic emicizumab versus no prophylaxis in hemophilia A patients without inhibitors. Report No.1082237, March 2018.	A
FINAL CLINICAL STUDY REPORT – Study BH29768: A MULTICENTER, NON-INTERVENTIONAL STUDY EVALUATING BLEEDING INCIDENCE, HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, AND SAFETY IN PATIENTS WITH HEMOPHILIA A UNDER STANDARD-OF-CARE TREATMENT Report No.1080294, December 2017	B
Statistische Analysepläne	C
Studienprotokolle	D

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

☐ **ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

☒ **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Es erfolgte keine Randomisierung
C, D

1.

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:

Bei einem intraindividuellen Vergleich fungieren Patienten als ihre eigenen Kontrollen. Eine zeitliche Parallelität der Gruppen ist methodisch nicht möglich.

2.

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

☐ ja ☐ unklar ☐ nein

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

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

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Patienten fungierten als ihre eigenen Kontrollen. Somit ist die Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleistet.

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

Patient:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.

A, B, C, D

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 1 sind nicht verblindet.

A, B, C, D

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Der intraindividuelle Vergleich war prospektiv geplant. Ein Abgleich mit dem Studienprotokoll ergab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A, B, C

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können. Die Patienten in den beiden Behandlungsgruppen waren hinsichtlich der demografischen Parameter und weiteren Charakteristika, die für bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität < 1 %) typisch sind identisch, da sie als ihre eigenen Kontrollen fungierten.

A, B, C

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

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Endpunkt: ABR aller Blutungsepisoden

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.

A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR behandelter Blutungsepisoden

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig** ☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: ABR behandelter Gelenkblutungsepisoden

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ **ja** ☐ **unklar** ☒ **nein**

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.

A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitszustand mittels EQ-5D-VAS**5. Verblindung der Endpunkterheber**☐ ja ☐ unklar ☒ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.

A,C

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

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haem-A-QoL

5. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.

A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Gesundheitsbezogene Lebensqualität mittels Haemo-QoL-SF

9. Verblindung der Endpunkterheber

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.

A,C

10. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Das übliche ITT-Prinzip ist für diesen nicht randomisierten Vergleich nicht anwendbar. Es wird in diesem Kontext von folgender Annahme ausgegangen: Für den intraindividuellen Vergleich umfasst die Analyse-Population alle Patienten, die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

11. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

A,B,C

12. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Endpunkt: Verträglichkeit**5. Verblindung der Endpunkterheber**

☐ ja ☐ unklar ☒ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die NIS und die HAVEN 3 sind nicht verblindet.
A,C

6. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Eine Auswertung der Verträglichkeits-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und widerspricht der Intention der Verträglichkeits-Analyse. Die vollständige Auswertung der Daten zur Verträglichkeit bezieht sich auf alle Patienten, die mindestens eine Dosis einer der Studienbehandlungen erhalten hatten und die die folgenden vier Punkte erfüllen:

- Beobachtung sowohl in der NIS (BH29768) als auch in der HAVEN 3
- zulassungskonforme Routineprophylaxe mit FVIII,
- mindestens 80 %ige Compliance in Bezug auf Dosis und Intervall
- sowie eine Mindestbehandlungs-/beobachtungsdauer von 24 Wochen.

Damit ergibt sich kein Einfluss auf das Verzerrungspotenzial.

7. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

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

Die Responderanalysen wurden nicht explizit im Protokoll oder Analyseplan präspezifiziert. Da die verwendete MID jedoch validiert ist, wird hier nicht von einer ergebnisgesteuerten Berichterstattung ausgegangen. Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.
A,B,C

8. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

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

Es gibt keinerlei Hinweise auf sonstige Aspekte, die zu Verzerrungen führen können.

C

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☐ **niedrig**

☐ **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Anhang 4-G: Intraindividueller Vergleich – Auswertung Teilpopulation-37**Patientencharakteristika**

Tabelle 4-160: Studienpopulation – Intraindividueller Vergleich; Teilpopulation-37

	FVIII-Prophylaxe N = 37	Emicizumab-Prophylaxe N = 37
Geschlecht		
n	37	37
Männlich, n (%)	37 (100)	37 (100)
Alter (Jahre)		
n	37	37
Mittelwert (SD)	33,4 (14,4)	34,1 (14,5)
Median	30	31
Min – Max	13,0 – 63,0	14,0 – 64,0
Gewicht (kg)		
n	35	37
Mittelwert (SD)	76,7 (15,1)	78,1 (14,5)
Median	72,1	77,2
Min – Max	58,0 – 128,8	58,0 – 125,9
Abstammung (Anzahl; %)		
n	37	37
Schwarz/Afroamerikanisch	1 (2,7)	1 (2,7)
Asiatisch	9 (24,3)	10 (27,0)
Kaukasisch	25 (67,6)	25 (67,6)
Mehrere	1 (2,7)	0
Unbekannt	1 (2,7)	1 (2,7)
Patienten unter Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studienbeginn (Anzahl; %)*		
n	-	37
FVIII	-	2 (66,7)
FVIII, langwirksam	-	1 (33,3)
Andere	-	0
Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt		
n	26	37
Mittelwert (SD)	2,8 (4,0)	3,1 (4,1)
Median	1,0	1,0
Min – Max	0 – 13	0 – 14
< 9	23 (62,2 %)	34 (91,9 %)
≥ 9	3 (8,1 %)	3 (8,1 %)
Fehlend	11 (29,7 %)	0
Zielgelenke bei Studieneintritt		
n	-	37
Mittelwert (SD)	-	0,7 (1,5)
Median	-	0
Min – Max	-	0 – 6
Kein Zielgelenk	-	28 (75,7 %)
Zielgelenk (jeglicher Art)	-	9 (24,3 %)
1 Gelenk	-	3 (33,3 %)
> 1 Gelenk	-	6 (66,7 %)

	FVIII-Prophylaxe N = 37	Emicizumab-Prophylaxe N = 37
*Mehrfachnennung möglich Abkürzungen: -: Charakteristika im Rahmen der Studie nicht erhoben; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; Quelle: (115)		

Annualisierte Blutungsrate**Alle Blutungsepisoden**

Tabelle 4-161: ABR aller Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)

	FVIII-Prophylaxe N = 37	Emicizumab-Prophylaxe N = 37
Alle Blutungsepisoden		
ABR [95 % KI]	6,33 [4,27; 9,41]	3,12 [1,92; 5,07]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	0,49 [0,32; 0,77]	
p-Wert	0,0017	
Patienten mit null Blutungen , n/N (%)	11 / 37 (29,7)	14 / 37 (37,8)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (116, 117)		

Behandelte Blutungsepisoden**ABR behandelter Blutungsepisoden**

Tabelle 4-162: ABR behandelter Blutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)

	FVIII-Prophylaxe N = 37	Emicizumab-Prophylaxe N = 37
Behandelte Blutungsepisoden		
ABR [95 % KI]	4,80 [3,07; 7,52]	1,50 [0,91; 2,49]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	0,31 [0,19; 0,52]	
p-Wert	< 0,0001	
Patienten mit null Blutungen , n/N (%)	13 / 37 (35,1)	18 / 37 (48,6)
Spontanblutungsepisoden		
ABR [95% KI]	2,12 [1,16; 3,86]	0,71 [0,34; 1,50]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,34 [0,17; 0,69]	
p-Wert	0,0028	
Traumatische Blutungsepisoden		
ABR [95% KI]	2,71 [1,70; 4,31]	0,75 [0,45; 1,24]
ABR-Verhältnis [95% KI]	0,28 [0,15; 0,52]	
p-Wert	< 0,0001	
Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs		
ABR [95% KI]	-	-
ABR-Verhältnis [95% KI]	-	
p-Wert	-	
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (116, 117)		

ABR von Gelenkblutungsepisoden

Tabelle 4-163: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)

	FVIII-Prophylaxe N = 37	Emicizumab-Prophylaxe N = 37
Gelenkblutungsepisoden		
ABR [95 % KI]	2,43 [1,44; 4,08]	0,96 [0,52; 1,79]
ABR-Verhältnis [95 % KI]	0,40 [0,22; 0,71]	
p-Wert	0,0019	
Patienten mit null Blutungen , n/N (%)	20 / 37 (54,1)	25 / 37 (67,6)
Abkürzungen: ABR: Annualisierte Blutungsrate; KI: Konfidenzintervall; Quelle: (116, 117)		

Gesundheitszustand*Rücklaufquote*

Tabelle 4-164: EQ-5D-VAS Rücklaufquote im Verlauf der NIS und der HAVEN 3 (Teilpopulation-37)

Zeitpunkt	FVIII-Prophylaxe		Emicizumab-Prophylaxe	
	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote EQ-5D-VAS n/N (%)
Studienbeginn	37 / 37 (100)	35 / 37 (94,6)	37 / 37 (100)	34 / 37 (91,9)
Woche 13	37 / 37 (100)	28 / 37 (75,7)	37 / 37 (100)	35 / 37 (94,6)
Woche 25	37 / 37 (100)	27 / 37 (73,0)	37 / 37 (100)	34 / 37 (91,9)

Abkürzungen: EQ-5D: European Quality of Life Questionnaire; n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; **Statistik:** Die Rücklaufquote basiert auf ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; **Quelle:** (118)

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

Tabelle 4-165: Anteil Patienten mit EQ-5D-VAS-Verbesserung um 10 Punkte aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
6 / 32 (18,8)	8 / 32 (25,0)	0,06 [-0,13 ; 0,26]	1,44 [0,46 ; 4,51]	1,33 [0,55 ; 3,26]	0,5285

Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; **Quelle:** (118)

Gesundheitsbezogene Lebensqualität**Haem-A-QoL (Erwachsene)****Rücklaufquote**

Tabelle 4-166: Rücklaufquote Haem-A-QoL/Haemo-QoL-SF (Teilpopulation-37)

Zeitpunkt	FVIII-Prophylaxe		Emicizumab-Prophylaxe	
	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)	Patienten in Studie n/N (%)	Rücklaufquote n/N (%)
Haem-A-QoL				
Studienbeginn	32 / 32 (100)	30 / 32 (93,8)	32 / 32 (100)	29 / 32 (90,6)
Woche 13	32 / 32 (100)	25 / 32 (78,1)	32 / 32 (100)	32 / 32 (100)
Woche 25	32 / 32 (100)	24 / 32 (75,0)	32 / 32 (100)	29 / 32 (90,6)
Haemo-QoL SF				
Studienbeginn	5 / 5 (100)	4 / 5 (80,0)	5 / 5 (100)	5 / 5 (100)
Woche 13	5 / 5 (100)	3 / 5 (60,0)	5 / 5 (100)	3 / 5 (60,0)
Woche 25	5 / 5 (100)	3 / 5 (60,0)	5 / 5 (100)	4 / 5 (80,0)
Abkürzungen: n: Anzahl der Patienten in der Studie verbleibend; N: Anzahl Patienten in der Studie; Statistik: Die Rücklaufquote basiert auf dem Gesamtscore der ausgefüllten Fragebögen zum entsprechenden Zeitpunkt; Quelle: (119, 120)				

Haem-A-QoL

Tabelle 4-167: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der MID's für Haem-A-QoL-Gesamtscore und Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Haem-A-QoL-Gesamtscore					
11 / 27 (40,7)	12 / 27 (44,4)	0,04 [-0,22; 0,30]	1,16 [0,40; 3,39]	1,09 [0,59; 2,02]	0,7816
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
12 / 27 (44,4)	10 / 27 (37,0)	-0,07 [-0,34; 0,20]	0,74 [0,24; 2,27]	0,83 [0,43; 1,63]	0,5935
Dimension „Gefühle“					
7 / 27 (25,9)	9 / 27 (33,3)	0,07 [-0,20; 0,34]	1,43 [0,39; 5,28]	1,29 [0,51; 3,24]	0,5940
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
4 / 27 (14,8)	7 / 27 (25,9)	0,11 [-0,13; 0,35]	2,01 [0,44; 9,23]	1,75 [0,51; 5,98]	0,3719
Dimension „Sport & Freizeit“					
8 / 13 (61,5)	4 / 13 (30,8)	-0,31 [-0,64; 0,02]	0,28 [0,06; 1,20]	0,50 [0,21; 1,17]	0,1094
Dimension „Arbeit und Schule“					
6 / 21 (28,6)	4 / 21 (19,0)	-0,10 [-0,32; 0,13]	0,59 [0,17; 2,09]	0,67 [0,25; 1,78]	0,4174
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
11 / 27 (40,7)	8 / 27 (29,6)	-0,11 [-0,33; 0,10]	0,61 [0,24; 1,59]	0,73 [0,39; 1,36]	0,3194
Dimension „Behandlung“					

10 / 27 (37,0)	19 / 27 (70,4)	0,33 [0,08; 0,59]	4,04 [1,29; 12,63]	1,90 [1,10; 3,30]	0,0223
Dimension „Gedanken über die Zukunft“					
6 / 27 (22,2)	10 / 27 (37,0)	0,15 [-0,10; 0,39]	2,06 [0,61; 6,98]	1,67 [0,69; 4,00]	0,2534
Dimension „Familienplanung“					
7 / 11 (63,6)	4 / 11 (36,4)	-0,27 [-0,64; 0,09]	0,33 [0,07; 1,58]	0,57 [0,25; 1,31]	0,1854
Dimension „Beziehungen oder Partnerschaft“					
5 / 27 (18,5)	6 / 27 (22,2)	0,04 [-0,18; 0,25]	1,26 [0,33; 4,83]	1,20 [0,41; 3,51]	0,7392
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; n.b.: nicht berechenbar; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (120)					

Haemo-QoL-SF (Jugendliche)*Haemo-QoL-SF*

Tabelle 4-168: Ergebnisse Anteil Patienten mit Verbesserung entsprechend der MIDs für Haemo-QoL-SF-Gesamtscore und Dimensionen aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)

Patienten mit Ereignis n/N (%)		Statistische Analysen			
FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	ARR [95 % KI]	OR [95 % KI]	RR [95 % KI]	p-Wert
Haemo-QoL-SF-Gesamtscore					
Dimension „Körperliche Gesundheit“					
3 / 4 (75,0)	2 / 4 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Gefühle“					
3 / 4 (75,0)	1 / 4 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Einstellung zu sich selbst“					
2 / 4 (50,0)	1 / 4 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Sport & Schule“					
2 / 4 (50,0)	0 / 4 (0,0)	-	-	-	-
Dimension „Umgang mit der Hämophilie“					
1 / 4 (25,0)	2 / 4 (50,0)	-	-	-	-
Dimension „Behandlung“					
1 / 4 (25,0)	1 / 4 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Familie“					
4 / 4 (100,0)	0 / 4 (0,0)	-	-	-	-
Dimension „Freunde“					
4 / 4 (100,0)	1 / 4 (25,0)	-	-	-	-
Dimension „Andere Personen“					
1 / 4 (25,0)	1 / 4 (25,0)	-	-	-	-
Abkürzungen: ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; Quelle: (119)					

Verträglichkeit

Generelle Verträglichkeit

Tabelle 4-169: Generelle Verträglichkeit aus intraindividuellem Vergleich (Teilpopulation-37)

	Patienten mit Ereignis n/N (%)		FVIII-Prophylaxe vs. Emicizumab-Prophylaxe		
	FVIII-Prophylaxe	Emicizumab-Prophylaxe	RR [95 % KI] rRR [95 % KI] p-Wert	OR [95 % KI]	ARR [95 % KI]
UE	19 / 37 (51,4)	34 / 37 (91,9)	1,79 [1,28; 2,50] 0,56 [0,40; 0,78] 0,0007	10,74 [2,66; 43,35]	0,41 [0,22; 0,60]
UE Grad 3*	3 / 37 (8,1)	4 / 37 (10,8)	-	-	-
UE Grad 4*	0 / 37 (0,0)	1 / 37 (2,7)	-	-	-
SUE	2 / 37 (5,4)	6 / 37 (16,2)	-	-	-
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0 / 37 (0,0)	0 / 37 (0,0)	-	-	-
UE mit tödlichem Ausgang	0 / 37 (0,0)	0 / 37 (0,0)	-	-	-
Abkürzungen: *: Einteilung der Ereignisse gemäß WHO Toxicity Grading Scale 2003; Ereignisse können unabhängig davon auch zu SUEs gezählt werden; ARR: Absolute Risikoreduktion; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten; OR: Odds Ratio; RR: Relatives Risiko; rRR: reversiertes relatives Risiko; UE: Unerwünschte Ereignisse; SUE: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse; -: Weniger als zehn Events; Quelle: (121)					

Bis zu den aktuellen Datenschnitten (HAVEN 3: 07. Februar 2018, NIS: 27. Juni 2017) traten bei 34 (91,9 %) Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe und bei 19 (51,4 %) Patienten unter FVIII-Prophylaxe UE jeglicher Art und Schwere auf. Ein Vergleich zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zu Ungunsten der Emicizumab-Prophylaxe gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit FVIII (siehe Tabelle 4-169). Die häufigsten UE bei Patienten mit Emicizumab-Prophylaxe waren Reaktionen an der Einstichstelle (13 (35,1 %) Patienten), Arthralgien (zehn (27,0 %) Patienten) und Nasopharyngitis sowie Infekte der oberen Atemwege (jeweils sieben (18,9 %) Patienten). Bei Patienten mit FVIII-Prophylaxe traten am häufigsten virale Infekte der oberen Atemwege (fünf (13,5 %) Patienten) auf. Über 85 % der UE in beiden Behandlungsgruppen waren UE von Grad 1 und 2.

Unter Emicizumab-Prophylaxe traten bei sechs (16,2 %) Patienten und bei zwei (5,4 %) Patienten unter FVIII-Prophylaxe SUE auf. Die aufgetretenen SUE sind in Tabelle 4-170 aufgeführt. Erläuterungen zu ausgewählten Ereignissen sind im Abschnitt Verträglichkeit – intraindividueller Vergleich zu finden.

Tabelle 4-170: Übersicht der aufgetretenen SUE aus intraindividuellem Vergleich
(Teilpopulation-37)

Ereignis	Emicizumab- Prophylaxe	FVIII-Prophylaxe	Grad	Ausgang
Auftreten von Nierensteinen	2	-	3	reversibel
Hirnblutung	1	-	4	reversibel mit Folgeschäden
Mallory-Weiss Syndrom	1	-	2	reversibel
Nasenbluten	1	-	1	reversibel
Nierenkolik	-	1	3	reversibel
Perikoronitis/ Entzündung des Zahnfleisches im Zusammenhang mit erschwertem Zahndurchbruch	-	1	3	reversibel
Rhabdomyolyse	1	-	3	reversibel
Subperiostealer Abszess	1	-	3	reversibel
Synovitis	1	-	2	reversibel
Quelle: (121)				

Ausgewählte UE von besonderem Interesse (AESI) – Intraindividueller Vergleich (Teilpopulation-37)

Bei keinem Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe und unter FVIII-Prophylaxe trat ein AESI auf.

Anhang 4-H : Einordnung Blutungsraten NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien – Zusätzliche Darstellungen

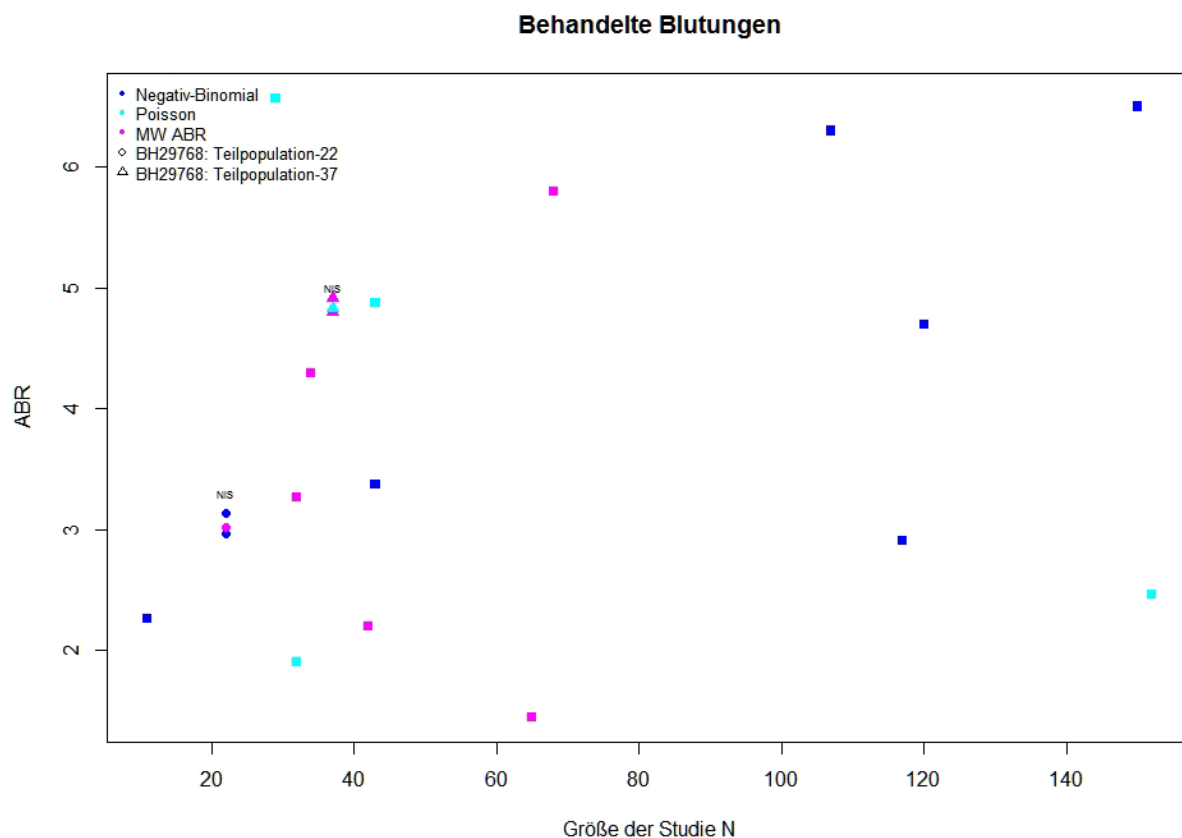


Abbildung 4-14: Behandelte Blutungen nach Größe der Studie – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien

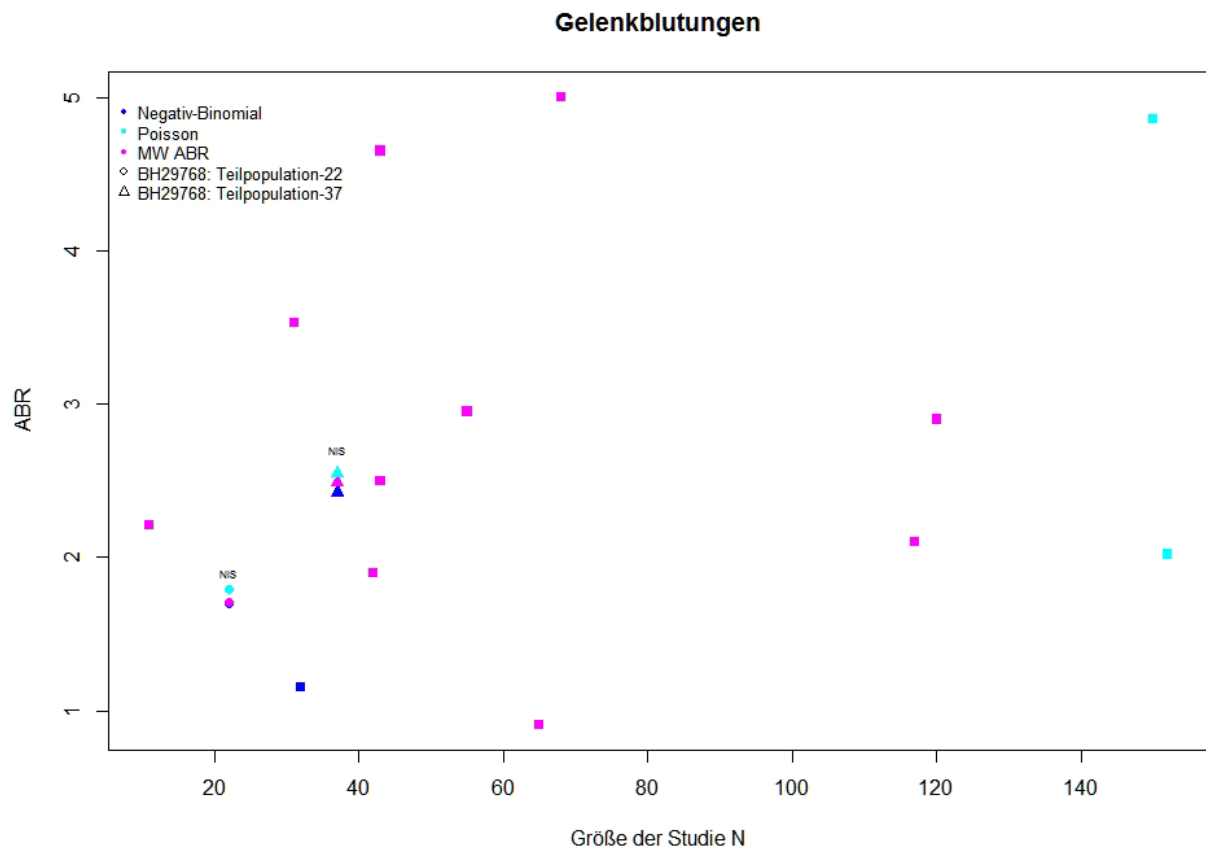


Abbildung 4-15: Gelenkblutungen nach Größe der Studie – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien

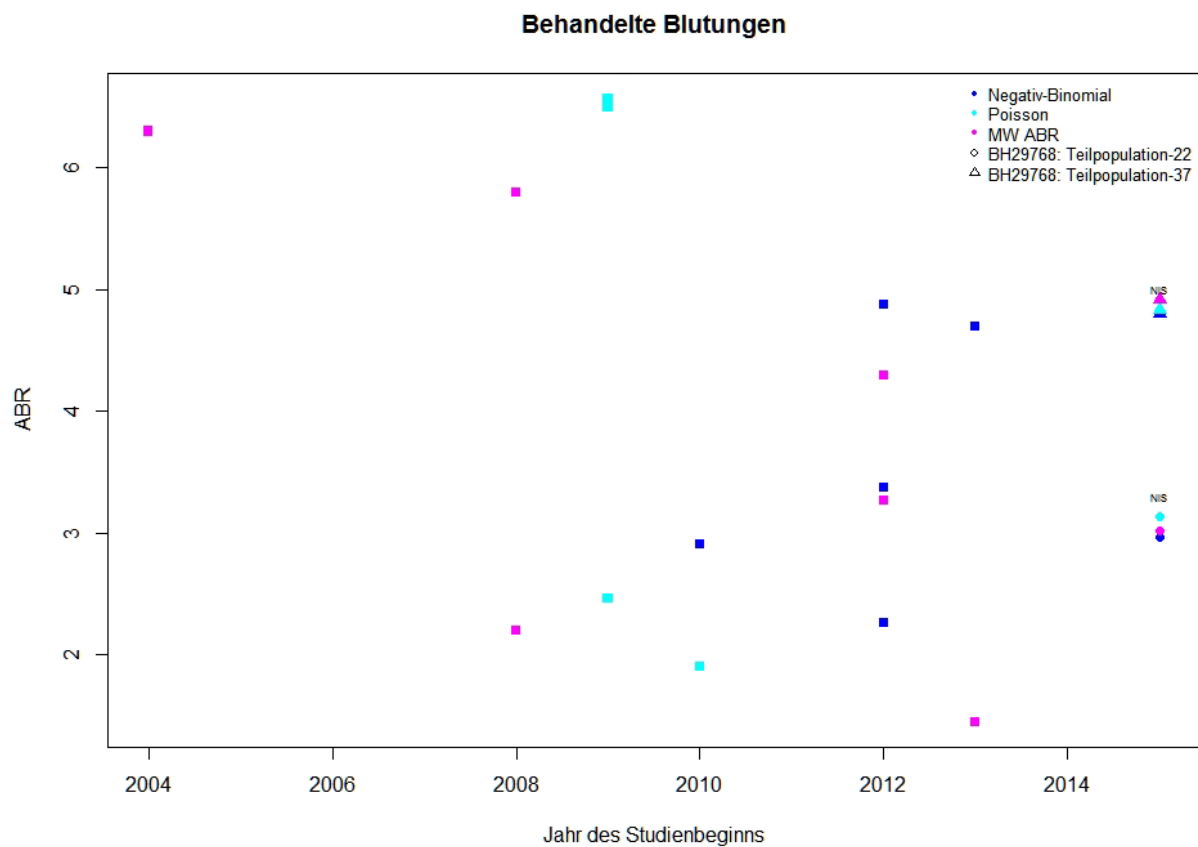


Abbildung 4-16: Behandelte Blutungen nach Jahr des Studienbeginns – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien

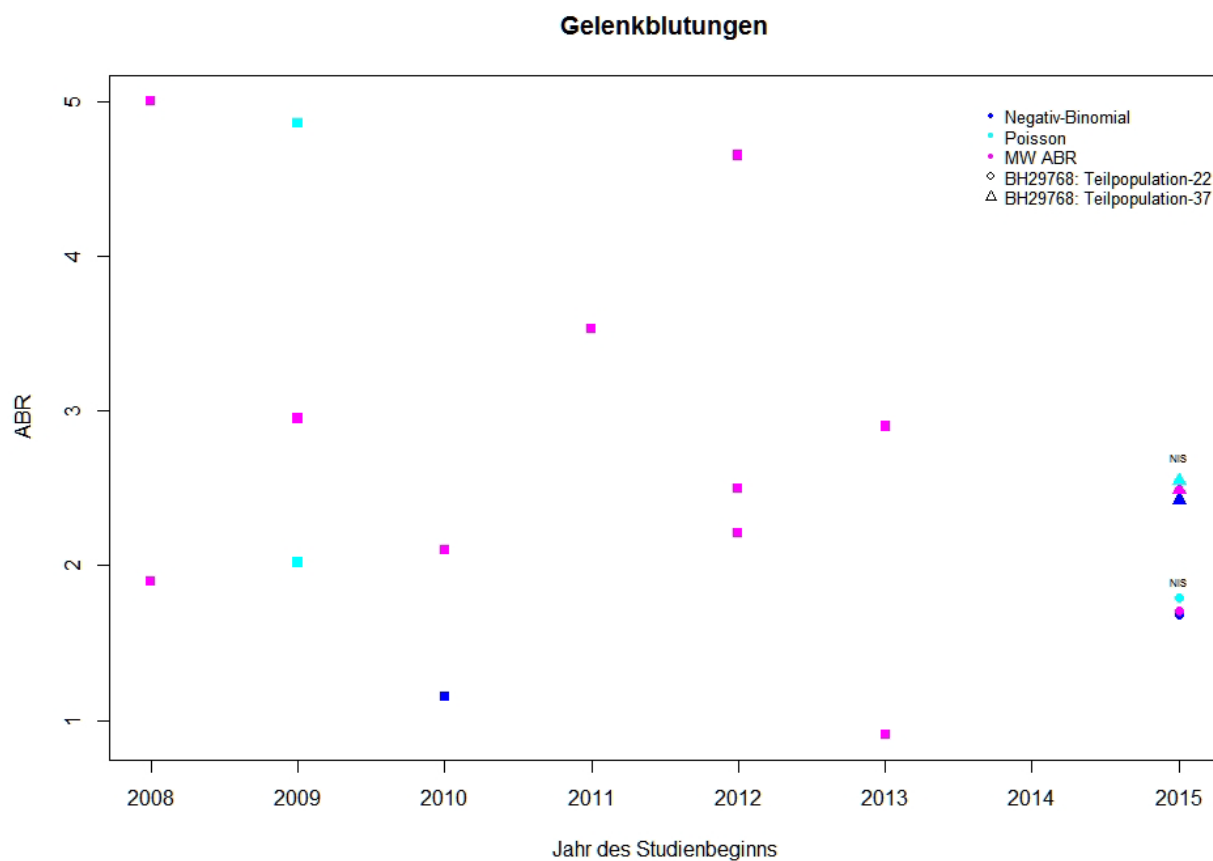


Abbildung 4-17: Gelenkblutungen nach Jahr des Studienbeginns – NIS (BH29768) vs. interventionelle Studien