

# Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

*Emicizumab (Hemlibra®)*

Roche Pharma AG

## **Modul 4 A**

*Emicizumab als Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne Faktor-VIII-Hemmkörper*

Medizinischer Nutzen und  
medizinischer Zusatznutzen,  
Patientengruppen mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>7</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>8</b>
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 .....	11
4.2 Methodik .....	15
4.2.1 Fragestellung.....	15
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung .....	17
4.2.3 Informationsbeschaffung .....	20
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	20
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche .....	20
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	22
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	23
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	24
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise .....	25
4.2.5 Informationssynthese und -analyse .....	26
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	27
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika .....	27
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte .....	28
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	33
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen .....	34
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren .....	34
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	35
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	38
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	38
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	38
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	38
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	39
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	41
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	42
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	43
4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	44
4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen.....	44
4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	46
4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	47
4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT.....	47
4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT.....	52

4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT .....	54
4.3.2	Weitere Unterlagen .....	55
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien .....	55
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche .....	55
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche .....	55
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen .....	56
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT .....	56
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT .....	59
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT .....	59
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien .....	59
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	59
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	59
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	60
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	61
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien .....	62
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen .....	62
4.3.2.3.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers .....	63
4.3.2.3.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche .....	63
4.3.2.3.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....	65
4.3.2.3.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA .....	66
4.3.2.3.1.5	Resultierender Studienpool: weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen .....	68
4.3.2.3.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	68
4.3.2.3.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene .....	75
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen .....	76
4.3.2.3.3.1	ABR aller Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen .....	76
4.3.2.3.3.2	ABR behandelter Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen .....	78
4.3.2.3.3.3	ABR von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen .....	81
4.3.2.3.3.4	Gelenkgesundheit (HJHS) – weitere Untersuchungen .....	85
4.3.2.3.3.5	Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen .....	87
4.3.2.3.3.6	Beurteilung der körperlichen Aktivität – weitere Untersuchungen .....	89
4.3.2.3.3.7	Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref) – weitere Untersuchungen .....	92
4.3.2.3.3.8	Verträglichkeit – weitere Untersuchungen .....	96
4.3.2.3.3.9	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen .....	101
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	101
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens .....	103
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise .....	103

4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß .....	105
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	109
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte .....	109
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche .....	109
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen .....	109
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen .....	110
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten .....	110
4.6	Referenzliste .....	111
<b>Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche.....</b>		<b>116</b>
<b>Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken .....</b>		<b>120</b>
<b>Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche) .....</b>		<b>125</b>
<b>Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken) .....</b>		<b>129</b>
<b>Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT .....</b>		<b>161</b>
<b>Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten .....</b>		<b>183</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 4-1: Ergebnisse HAVEN 6 .....	12
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens .....	18
Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Emicizumab .....	39
Tabelle 4-4: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit Emicizumab .....	39
Tabelle 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Emicizumab .....	41
Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Emicizumab .....	42
Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	43
Tabelle 4-8: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit Emicizumab .....	45
Tabelle 4-9: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit Emicizumab .....	46
Tabelle 4-10: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT mit Emicizumab .....	46
Tabelle 4-11: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit Emicizumab .....	47
Tabelle 4-12: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit Emicizumab .....	47
Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	50
Tabelle 4-14: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT mit Emicizumab .....	51
Tabelle 4-15: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT mit Emicizumab .....	51
Tabelle 4-16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen .....	53
Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für <Studie> und <Effektmodifikator> .....	54
Tabelle 4-18: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche .....	56
Tabelle 4-19: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden .....	56
Tabelle 4-20: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	57
Tabelle 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche .....	57
Tabelle 4-22: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche .....	58
Tabelle 4-23: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien .....	60
Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien .....	60
Tabelle 4-25: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> .....	61

Tabelle 4-26: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	61
Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	63
Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	63
Tabelle 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	65
Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	66
Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel .....	67
Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	69
Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	70
Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	70
Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Emicizumab .....	75
Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen .....	76
Tabelle 4-37: Operationalisierung von „ABR aller Blutungsepisoden“ – weitere Untersuchungen.....	76
Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für „ABR behandelter Blutungsepisoden“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	77
Tabelle 4-39: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab ..	78
Tabelle 4-40: Operationalisierung von „ABR behandelter Blutungsepisoden“ – weitere Untersuchungen.....	78
Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für „ABR behandelter Blutungsepisoden“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	80
Tabelle 4-42: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	81
Tabelle 4-43: Operationalisierung von „ABR von Gelenkblutungsepisoden“ – weitere Untersuchungen.....	81
Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für „ABR von Gelenkblutungsepisoden“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	83
Tabelle 4-45: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	84
Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Gelenkstatus (HJHS)“ – weitere Untersuchungen....	85

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für „Gelenkstatus (HJHS)“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	85
Tabelle 4-48: „Gelenkstatus (HJHS)“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	86
Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Gesundheitszustand“ – weitere Untersuchungen.....	87
Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für „Gesundheitszustand“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	87
Tabelle 4-51: Mittelwertsverlauf der EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	88
Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Körperliche Aktivität“ – weitere Untersuchungen ...	89
Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für „Körperliche Aktivität“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	89
Tabelle 4-54: „Körperliche Aktivität“ dargestellt als mittlere tägliche Schrittzahl aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	90
Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)“ – weitere Untersuchungen .....	92
Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	93
Tabelle 4-57: „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref) - Patientenberichteter Fragebogen für Patienten $\geq 12$ Jahre“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	94
Tabelle 4-58: „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref) – Fragebogen für Erziehungsberechtigte von Patienten $< 18$ Jahre“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	95
Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen .....	96
Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	99
Tabelle 4-61: Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	100
Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	101
Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen .....	102
Tabelle 4-64: Ergebnisse HAVEN 6 .....	106
Tabelle 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens .....	109
Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für HAVEN 6 (BO41423) .....	162
Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAVEN 6 (BO41423) .....	184

**Abbildungsverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Emicizumab.....	40
Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie> .....	52
Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Emicizumab .....	64
Abbildung 4-4: Übersicht Studiendesign HAVEN 6 (BO41423).....	73



**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ABR	Annualisierte Blutungsrate
AEGT	Adverse Event Group Term
AESI	UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest)
AMIS	Arzneimittel-Informationssystem
BMQ	Bleed/Medication Questionnaires
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DSC	Tägliche Schrittzahl (daily step count)
EMA	European Medicines Agency
Emi-Pref	Fragebogen zur Präferenz von Therapieoptionen
EQ-5D-5L	European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
FVIII	(Gerinnungs-)Faktor VIII
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Gute klinische Praxis (Good Clinical Practice)
HJHS	Score zur Gelenkgesundheit (Haemophilia Joint Health Score)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IRC	Unabhängiger Prüfungsausschuss (Independent Review Committee)
ITT	Intention to treat
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
PT	Preferred Terms nach MedDRA
RCT	Randomisierte, kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
SD	Standardabweichung
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes UE

TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe meinen im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich alle Geschlechter (männlich, weiblich, divers).

#### 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 0)
- 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 der Routineprophylaxe von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor VIII (FVIII)-Mangel,  $FVIII \geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper im Vergleich zur derzeitigen Standardtherapie einen Zusatznutzen bei patientenrelevanten Endpunkten?

### Datenquellen

Die vorliegende Nutzenbewertung basiert auf dem klinischen Studienprogramm, welches der Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels zugrunde liegt. Es wurden eine systematische bibliographische Literaturrecherche sowie eine Suche in Studienregistern nach randomisiert-kontrollierten Studien gemäß der Modulvorlage durchgeführt. Ergänzend wurde eine Recherche auf der Website des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) vorgenommen.

Der resultierende Studienpool zur Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Emicizumab beinhaltet folgende Datenquelle:

- **HAVEN 6** (BO41423)

Bei der pivotalen Zulassungsstudie HAVEN 6 handelt es sich um eine einarmige, offene Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Emicizumab bei Patienten aller Altersgruppen mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist.

Diese Daten stellen erstmalig klinische Studiendaten einer Routineprophylaxe bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A dar. Es liegen keine vergleichbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten für diese Patientenpopulation vor.

Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population der HAVEN 6 werden im Nutzen-dossier unter „weitere Untersuchungen“ (Abschnitt 4.3.2.3) dargestellt. Die nutzenbewertungsrelevante Population beinhaltet die Patienten der HAVEN 6, die eine mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp aufwiesen.

### Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Zur Identifikation der oben beschriebenen Datenquelle wurden der Dossievorlage entsprechend für jedes zu befüllende Kapitel (randomisierte, kontrollierte Studien (RCT) und weitere Untersuchungen) separate Kriterien zum Einschluss von Studien definiert. Relevante Studien mussten im Hinblick auf die Patientenpopulation der der Nutzenbewertung zugrundeliegenden Zulassung von Emicizumab entsprechen. Der Zusatznutzen von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern sowie schwerer Hämophilie A ( $FVIII < 1\%$ ) ohne FVIII-Hemmkörper wurde in zwei vorangegangenen Nutzenbewertungsverfahren diskutiert. Im vorliegenden Nutzendossier werden ausschließlich

Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel,  $FVIII \geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper eingeschlossen, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist. Für die Nutzenbewertung kommen prinzipiell Studien in Frage, 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 G-BA anhand der Studienberichte und Vollpublikationen der Studien vorgenommen (1).

### Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die zentralen Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population aus der einarmigen HAVEN 6 fasst Tabelle 4-1 zusammen. In die HAVEN 6 wurden Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, bei denen eine Routineprophylaxe klinisch angezeigt ist, eingeschlossen. Da das Anwendungsgebiet des vorliegenden Dokuments ausschließlich Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp umfasst, werden im Weiteren nur diese Ergebnisse der HAVEN 6 dargestellt

Tabelle 4-1: Ergebnisse HAVEN 6

	Emicizumab-Prophylaxe <sup>a</sup>		
	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A N = 51		
<b>Morbidität – Behandelte Blutungsepisoden (Primärer Endpunkt)</b>			
ABR [95 % KI]	0,9 [0,50; 1,78]		
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	35/51 (68,6)		
<b>Morbidität – Gelenkblutungsepisoden</b>			
ABR [95 % KI]	0,2 [0,07; 0,71]		
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	46/51 (90,2)		
<b>Morbidität – Gelenkstatus (HJHS) Mittelwert (SD)</b>			
Baseline	7,00 (9,71)		
Änderungen Woche 49 gegenüber Baseline	-0,96 (2,65)		
<b>Morbidität – Körperliche Aktivität (Mittlere tägliche Schrittzahl) Mittelwert (SD)</b>			
Baseline	6758,1 (2570,1)		
Änderungen Woche 49 gegenüber Baseline	1155,8 (2509,0)		
<b>Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)</b>			
<b>Welche Behandlung wird bevorzugt? n/N (%)</b>			
	SC	IV	Keine Präferenz
Woche 17	35/35 (100)	0/35 (0,0)	0/35 (0,0)

<b>Generelle Verträglichkeit</b> Patienten mit Ereignis n/N (%)	
Patienten mit UE	42/51 (82,4)
Patienten mit UE $\geq$ 3	3/51 (5,9)
Patienten mit SUE	6/51 (11,8)
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0/51 (0,0) <sup>b</sup>
Patienten mit UE, die zum Tode führten	0/51 (0,0) <sup>b</sup>
<sup>a</sup> Die Studienpopulation umfasst ausschließlich Patienten, bei denen aufgrund ihres Blutungsphänotyps eine Routineprophylaxe angezeigt ist. <sup>b</sup> Es wurden keine Todesfälle, keine UEs, die zum Behandlungsabbruch führten und keine UEs, die zum Tode führten, gemeldet (s. CSR Kapitel 5.1.1.1 (2)) <b>Abkürzungen:</b> ABR: Annualisierte Blutungsrate, IV: intravenös, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SC: subkutan, SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis	

Die Emicizumab-Prophylaxe zeigt bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit schwerem Blutungsphänotyp eine niedrige annualisierte Rate behandelter Blutungen mit einem Median unter 1. Zwei Drittel der Patienten weisen nach 49 Wochen keine behandlungsbedürftigen Blutungen und 90 % keine Gelenkblutungen auf. Ein patientenberichteter Fragebogen zeigt, dass Patienten eine subkutane Therapie gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugen. Als zentraler Grund für diese Behandlungspräferenz wird die vereinfachte Verabreichung durch die subkutane Darreichungsform und damit verbundene Vorteile, wie eine kürzere Applikationszeit und eine geringere Behandlungshäufigkeit, genannt. Das bekannte gute Sicherheitsprofil von Emicizumab wird durch die Ergebnisse der HAVEN 6 bestätigt. Die Ergebnisse zur Population der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A werden durch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der HAVEN 6 bestätigt (2).

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

Emicizumab als Routineprophylaxe zeigt in der HAVEN 6 eine niedrige annualisierte Blutungsrate (ABR) behandlungsbedürftiger Blutungsereignisse von 0,9. Zwei Drittel der Gesamtpopulation weisen nach 49 Wochen keine behandelten Blutungen und 90 % keine Gelenkblutungen auf. Diese Daten zeigen erstmals Studiendaten einer Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp. Es liegen keine vergleichbaren Daten einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten in diesem Anwendungsgebiet vor. Daher ist kein direkter oder indirekter Vergleich möglich.

Die Ergebnisse aus der HAVEN 6 zeigen, dass Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp, von einer durch Emicizumab auf niedrigem Niveau stabilisierten ABR profitieren. Emicizumab weist per se weitere vorteilhafte Eigenschaften auf (fehlendes Risiko zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern, lange Halbwertszeit zur Verhinderung von Talspiegeln, subkutan zu applizierende Darreichungsform). Gleichzeitig weist Emicizumab ein gutes Verträglichkeitsprofil auf. Das Präferenzverhalten der Patienten zeigt deutlich, dass eine subkutane Therapie gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugt wird.

Durch die genannten Vorteile ergibt sich für alle mit Emicizumab behandelten Patienten im Anwendungsgebiet ein **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Anhaltspunkt**“ zugeordnet.

## 4.2 Methodik

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

### 4.2.1 Fragestellung

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

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

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

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

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

Welchen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen hat Emicizumab als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel,  $FVIII \geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper im Vergleich zu einer prophylaktischen Behandlung mit plasmatischen bzw. rekombinanten FVIII-Präparaten?

Der Zusatznutzen wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der für das Anwendungsgebiet bestverfügbaren Evidenz dargestellt.

#### **Patientenpopulation**

Das erweiterte Anwendungsgebiet von Emicizumab umfasst die Routineprophylaxe von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel,  $FVIII \geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper (3).

Eine Bewertung von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern sowie Patienten mit schwerer Hämophilie A ( $FVIII < 1\%$ ) ohne FVIII-Hemmkörper, wurde in



zwei vorangegangenen Verfahren (2018-04-01D-348, 2019-03-15-D-426) vorgenommen (4, 5).

### **Intervention**

Die zu bewertende Intervention ist Emicizumab entsprechend 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 (6).

### **Patientenrelevante Endpunkte**

Für die Bewertung des Zusatznutzens werden die Ergebnisse der folgenden patientenrelevanten Endpunkte herangezogen:

- Morbidität
  - ABR der patientenrelevanten Blutungsarten unter besonderer Berücksichtigung von Gelenkblutungen
  - Gelenkgesundheit (Haemophilia Joint Health Score (HJHS))
  - Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
  - Bewertung der körperlichen Aktivität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Fragebogen zur Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)
- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit

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

### **Studientyp**

Die Ableitung des Zusatznutzens für Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII  $\geq 1$  % und  $\leq 5$  %) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist, erfolgt in Abschnitt 4.4.2 anhand der HAVEN 6.

Die HAVEN 6 (BO41423) ist eine einarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Emicizumab bei Patienten aller Altersgruppen mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, für die eine Routineprophylaxe klinisch angezeigt ist.

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

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

*Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.*

Tabelle 4-2 zeigt die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studiauswahl der einzelnen Schritte der Informationsbeschaffung. Die Verletzung eines der Ausschlusskriterien führte zum Ausschluss der entsprechenden Datenquelle.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum Nachweis des Zusatznutzens

Direkt vergleichende Studien (RCT)	Weitere Untersuchungen
<b>Patientenpopulation (E1/A1)<sup>a, b</sup></b>	
Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII $\geq 1$ % und $\leq 5$ %) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist	
<b>Intervention (E2/A2)<sup>a, b</sup></b>	
Routinephylaxe mit Emicizumab zur Vermeidung von Blutungen oder Reduktion von Blutungsepisoden	
<b>Vergleichstherapie (E3/A3)<sup>a</sup></b>	
Routinephylaxe mit plasmatischen/rekombinanten FVIII-Präparaten	Keine Einschränkungen
<b>Endpunkte (E4/A4)<sup>a, b</sup></b>	
Daten zu mindestens einem patientenrelevanten Endpunkt aus mindestens einer der folgenden Kategorien: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Mortalität</li> <li>• Morbidität (z. B. ABR, Gesundheitszustand)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>	
<b>Studientyp (E5/A5)<sup>a</sup></b>	
Randomisierte, kontrollierte klinische Studien (RCT)	Prospektiv geplante Studie, keine weiteren Einschränkungen
<b>Studiendauer (E6/A6)<sup>a, b</sup></b>	
Behandlungsdauer von mindestens 6 Monaten (24 Wochen)	
<b>Publikationstyp (E7/A7)<sup>a, b</sup></b>	
Dokument (Vollpublikation, Bericht oder Registereintrag) verfügbar, das den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschränkung der Studienergebnisse ermöglicht.	
<b>Publikationssprache (E8/A8)<sup>a, b</sup></b>	
Keine Einschränkungen	
<sup>a</sup> Dargestellt wird das jeweilige Einschlusskriterium. Ausschlusskriterium ist, wenn eine Studie dem dargestellten Einschlusskriterium nicht entspricht. <sup>b</sup> Ein- und Ausschlusskriterium gilt jeweils für RCT und „Weitere Untersuchungen“.	
<b>Abkürzungen:</b> ABR: Annualisierte Blutungsrate	

Begründung für die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien:

### Patientenpopulation

Gemäß Zulassung umfasst die Patientenpopulation Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII  $\geq 1$  % und  $\leq 5$  %) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist (3). Eine Alterseinschränkung liegt nicht vor. Die Patientenpopulation wurde für alle durchgeführten Recherchen gleichermaßen definiert.

Eine Bewertung von Emicizumab bei Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern sowie bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (FVIII  $< 1$  %) ohne FVIII-Hemmkörper wurde

bereits in zwei vorhergehenden Verfahren durchgeführt (2018-04-01D-348, 2019-03-15-D-426) (4, 5).

### **Intervention**

Die zu prüfende Intervention ist Emicizumab als Routineprophylaxe zur Vermeidung und Reduktion von Blutungsereignissen (gemäß Zulassung). Emicizumab ist als Langzeit-Prophylaxe vorgesehen (3).

### **Vergleichstherapie**

- RCT: Die im Einschlusskriterium definierte Vergleichstherapie umfasst die vom G-BA definierte ZVT – eine Routineprophylaxe mit plasmatischen oder rekombinanten FVIII-Präparaten (6).
- Weitere Untersuchungen: Hier wurden keine Einschränkungen vorgenommen

### **Endpunkte**

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

### **Studientyp**

- RCT: Randomisierte kontrollierte Studien und systematische Übersichten von RCT haben im Rahmen von Therapiestudien den höchsten Evidenzgrad (Evidenzklassifizierung siehe 5. Kapitel, § 5 Absatz 6 VerfO) (1). Daher wurden ausschließlich Untersuchungen dieses Studientyps eingeschlossen.
- 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 menschlichen Plasma gewonnener FVIII-Präparate, sollte die klinische Wirksamkeit einer langfristigen Prophylaxe-Behandlung über einen Zeitraum von mindestens sechs Monaten (24 Wochen) untersucht werden (7). Dementsprechend wurden ausschließlich Studien mit einer Dauer von mindestens sechs Monaten eingeschlossen.

## Publikationstyp

Zur Bewertung des Verzerrungspotentials einer Studie und damit der Festlegung der Ergebnis-sicherheit sind umfassende Informationen über die klinische Studie erforderlich. Dies ist nur durch einen Studienbericht, einen ausführlichen Ergebnisbericht oder eine Vollpublikation gewährleistet. Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformationen, Übersichtsartikel oder andere Sekundärpublikationen bereits publizierter Daten sowie Konferenz-Abstracts oder Poster ohne ausreichende oder zusätzliche Informationen wurden nicht berücksichtigt.

### 4.2.3 Informationsbeschaffung

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

#### 4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

#### 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

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

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

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

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt

werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

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

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

Zur Identifikation relevanter Studien (RCT und weitere Untersuchungen) wurden am 02.01.2023 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:

- Intervention (Wirkstoff, Handelsname und alle weiteren bekannten Synonyme aus der Wirkstoffentwicklung)
- 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 RCT mit Emicizumab im Anwendungsgebiet wurden die Suchblöcke Intervention und Studientyp verwendet.

## Weitere Untersuchungen

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen mit Emicizumab wurde der Suchblock Intervention verwendet.

Die jeweilige Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert.

### 4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

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

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

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

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) ([www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, [www.clinicaltrialsregister.eu](http://www.clinicaltrialsregister.eu)), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/anzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

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

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und

Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

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

### **Direkt vergleichende Studien (RCT)**

Die Suche nach RCT mit Emicizumab wurde am 27.12.2022 entsprechend der Vorgabe in den Studienregistern [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) und International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) durchgeführt (8). Die Suche 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 relevante Suchbegriffe je nach Gegebenheiten des Studienregisters durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert. Die Suchstrategie für die einzelnen Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

### **Weitere Untersuchungen**

Zur Identifikation von weiteren Untersuchungen mit Emicizumab wurden am 27.12.2022 die oben genannten Studienregister durchsucht. Die Suche beschränkte sich dabei auf das zu bewertende Arzneimittel Emicizumab. Hierbei wurden alle bekannten Schreibweisen und Synonyme gesucht, die relevanten Suchbegriffe je nach Gegebenheiten des Studienregisters durch Boolesche Operatoren miteinander verknüpft und exportiert. Eine Einschränkung auf die Indikation erfolgte nicht. Die Suchstrategie für die einzelnen Studienregister ist in Anhang 4-B dokumentiert.

Für die über die systematischen Suchen in Literaturdatenbanken und Studienregistern identifizierten Einträge wurde am 27.12.2022 eine Suche nach Ergebnisberichten im Clinical Data Suchportal der EMA sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) durchgeführt.

#### **4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA**

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

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen<sup>1</sup>. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4

---

<sup>1</sup> Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796



der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

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

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

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

*Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.*

Die Suche auf der Website des G-BA wurde am 10.01.2023 durchgeführt, um gezielt Informationen zu den bereits identifizierten Studien zu finden.

#### **4.2.3.5 Selektion relevanter Studien**

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

Die über die systematische Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden zunächst um Dubletten bereinigt. Die Bewertung der Treffer fand im Anschluss in zwei Schritten statt. Zuerst wurde die Relevanz, soweit möglich, anhand des Titels und, sofern vorhanden, des Abstracts beurteilt. Treffer, die aufgrund der in Abschnitt 4.2.2 gelisteten Ein- und Ausschlusskriterien als nicht relevant eingestuft waren, wurden ausgeschlossen. In einem zweiten Schritt wurden die Publikationen, bei denen eine eindeutige Relevanzbeurteilung anhand von Titel/Abstract nicht möglich war, im Volltext begutachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien bewertet. Ausgeschlossene Publikationen sind unter Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang 4-C dokumentiert. Der gesamte Auswahlprozess wurde jeweils von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt, bei Diskrepanzen in der Bewertung wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die in der Studienregistersuche identifizierten Registereinträge wurden ebenfalls unabhängig von zwei Reviewern anhand der Ein- und

Ausschlusskriterien (Abschnitt 4.2.2) beurteilt; bei diskrepanten Bewertungen wurde durch Diskussion ein Konsens erreicht. Die ausgeschlossenen Studien sind mit dem jeweiligen Ausschlussgrund im Anhang 4-D dokumentiert.

#### 4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

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

##### A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

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

##### B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

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

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

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

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

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

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

Die Kriterien zur Bewertung der Aussagekraft folgen den Vorgaben der Verfahrensordnung (1). Die Bewertung erfolgte auf Basis des zur Verfügung stehenden Studienberichts. Gemäß der „Allgemeinen Methoden des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) Version 6.1“ wird das Verzerrungspotenzial als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft (8). Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt vor, wenn die Ergebnisse der Studie mit großer Wahrscheinlichkeit nicht relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei der Beseitigung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden. Die Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studien- und Endpunktebene wurde anhand der oben beschriebenen Kriterien durchgeführt und ist in Anhang 4-F dokumentiert.

#### **4.2.5 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien**

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)<sup>2</sup>. Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-<sup>3</sup> bzw. STROBE-Statements<sup>4</sup> folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

---

<sup>2</sup> Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

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

<sup>4</sup> Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

*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 Studie erfolgte anhand der Kriterien des CONSolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements (siehe Anhang 4-E). Als Informationsgrundlage wurde das Studienprotokoll und die Studienberichte der Studie 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 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.*

*Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.*

##### **4.2.5.2.1 Patientencharakteristika**

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Emicizumab bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII  $\geq 1$  % und  $\leq 5$  %) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, für die eine Prophylaxe klinisch angezeigt ist, wird die Zulassungsstudie HAVEN 6 herangezogen. Die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population aus dieser Studie werden unter „Weitere Untersuchungen“ dargestellt.

Folgende therapierelevante Baseline-Patientencharakteristika wurden in der HAVEN 6 erhoben. Ein besonderer Schwerpunkt liegt auf der Charakterisierung des Blutungsphänotyps, dessen Schwere für das vorliegende Anwendungsgebiet maßgeblich ist.

- Demographische Charakteristika

- Geschlecht
- Alter
- Gewicht
- Abstammung
- Krankheitsspezifische Charakteristika
  - Anzahl Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneinschluss
  - Zielgelenke vor Studienbeginn
  - Emicizumab-Dosierung bei Studieneintritt
  - Aktuelle episodische oder prophylaktische Therapie mit FVIII-Präparaten
  - Prophylaktische Therapie in den letzten 24 Wochen vor Studieneinschluss
  - Bedarfstherapie mit FVIII-Präparaten in den letzten 24 Wochen vor Studieneinschluss
  - Grund, warum eine Routineprophylaxe klinisch angezeigt ist mit den Unterpunkten:
    - Anzahl Blutungen pro Jahr vor Studienschluss bzw. vor Beginn einer Routineprophylaxe
    - Anzahl Gelenkblutungen pro Jahr vor Studienschluss bzw. vor Beginn einer Routineprophylaxe
    - Lokalisation schwerer Blutungen

#### 4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Gemäß Verfo (5. Abschnitt: Bewertung des Nutzens und der Kosten von Arzneimitteln nach § 35a und 35b SGB V, § 3 Nutzen und Zusatznutzen) sollen für den Nachweis des Zusatznutzens eines Arzneimittels patientenrelevante Endpunkte herangezogen werden, welche eine Verbesserung des Gesundheitszustands, eine Verkürzung der Krankheitsdauer, eine Verlängerung des Überlebens, eine Verringerung von Nebenwirkungen oder eine Verbesserung der Lebensqualität abbilden (1).

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 (9). Folgende patientenrelevanten Endpunkte werden dargestellt:

- Mortalität (Darstellung unter „Verträglichkeit“)
- Morbidität
  - ABR aller Blutungsepisoden
  - ABR behandelter Blutungsepisoden

- ABR behandelte Spontanblutungsepisoden
- ABR behandelte traumatische Blutungsepisoden
- ABR behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs
- ABR von Gelenkblutungsepisoden
  - ABR von Zielgelenkblutungsepisoden
- Gelenkgesundheit (HJHS)
- Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)
- Beurteilung der körperlichen Aktivität
- Gesundheitsbezogene Lebensqualität
  - Fragebogen zur Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)
- Verträglichkeit
  - Generelle Verträglichkeit
  - Spezifische Verträglichkeit

### **Mortalität (Darstellung unter „Verträglichkeit“)**

Die Mortalität ist im vorliegenden Anwendungsgebiet der Hämophilie A kein separater Endpunkt zur Beurteilung der Wirksamkeit einer Therapie. Das Auftreten von Todesfällen wurde im Rahmen der Studie unter Verträglichkeit erhoben und unter dem Endpunkt „Verträglichkeit“ dargestellt.

### **Morbidität**

Die Untersuchung der Morbidität erfolgte anhand der patientenrelevanten Endpunkte zu den ABR, anhand der ermittelten Gelenkgesundheit, durch die Analyse von Daten zur körperlichen Aktivität sowie anhand des über die EQ-5D-5L VAS operationalisierten Gesundheitszustands.

### ***Annualisierte Blutungsraten***

Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A leiden aufgrund eines Mangels an FVIII (FVIII-Restaktivität  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) unter einer verminderten Blutgerinnung (10, 11). Die damit einhergehende erhöhte Blutungsneigung kann zu Komplikationen führen und insbesondere die Gelenkgesundheit negativ beeinflussen. Eine Einblutung in ein Gelenk führt zu akuten starken Schmerzen und einer eingeschränkten Bewegungsfähigkeit. Wiederholte Einblutungen in Gelenke führen zu einer chronischen Entzündungsreaktion und dadurch zu einem dauerhaften Funktionsverlust der betroffenen Gelenke im Sinne einer hämophilen Arthropathie (12–14). Aufgrund des direkten Zusammenhangs des Auftretens von Blutungen und den damit einhergehenden Komplikationen und insbesondere mit dem Risiko für das Auftreten einer hämophilen Arthropathie, sind ABR als unmittelbar patientenrelevant anzusehen. Eine Reduktion der Blutungsrate wird zudem als direktes Maß bei der Untersuchung der klinischen

Wirksamkeit von hämostatischen Präparaten betrachtet (10, 11). Die Patientenrelevanz einer signifikanten Reduktion der Blutungsrate wurde vom G-BA im Beratungsgespräch vom 16.03.2016 und in mehreren Nutzenbewertungsverfahren bestätigt (15, 16). Auch das IQWiG stuft das Auftreten von Blutungen in einem Rapid Report zur Hämophilie A als patientenrelevanten Endpunkt ein (9).

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

- ABR aller Blutungsepisoden
- ABR behandelter Blutungsepisoden
  - ABR behandelter Spontanblutungsepisoden
  - ABR behandelter traumatischer Blutungsepisoden
  - ABR behandelter Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs
- ABR von Gelenkblutungsepisoden
  - ABR von Zielgelenkblutungsepisoden

### ***Gelenkgesundheit (HJHS)***

Die hämophile Arthropathie als Zustand einer Gelenkzerstörung aufgrund repetitiver Einblutungen stellt eine der zentralen Komplikationen der Hämophilie A dar und ist somit von erheblicher Patientenrelevanz (17). Der HJHS misst die Gelenkgesundheit der Gelenke, die am häufigsten von Einblutungen betroffen sind und gilt als anerkannte Methode zur klinischen Bewertung des Funktionsstatus (18, 19). Der Gesamtscore umfasst einen strukturellen und einen funktionalen Score und eignet sich zur Detektion früher Veränderungen an betroffenen Gelenken (20). Die einzelnen Komponenten des Scores haben einen direkten Bezug zu patientenrelevanten Symptomen, da sie unmittelbare Symptome eines geschädigten Gelenks, wie z.B. Gelenkschwellung und -krepitation, Bewegungsumfänge, Schmerzen und den Zustand der umliegenden Muskulatur sowie das Gangbild umfassen (21). In der HAVEN 6 erfolgt eine deskriptive Darstellung der Gesamtscores und seiner Teilkomponenten.

### ***Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)***

Der Erhalt des Gesundheitszustands gilt als patientenrelevantes Therapieziel (1). In der pivotalen Zulassungsstudie HAVEN 6 wird der allgemeine Gesundheitszustand anhand der akzeptierten und validierten, visuellen Analogskala des EQ-5D-5L (EQ-5D-5L VAS) beurteilt.

### ***Beurteilung der körperlichen Aktivität***

Accelerometer-basierte Messungen menschlicher Bewegungen bieten die Möglichkeit einer objektivierte Quantifizierung der körperlichen Aktivität. Es wurde gezeigt, dass insbesondere Beschleunigungsmessungen am Handgelenk verwendet werden können, um das Ausmaß körperlicher Aktivität präzise abzuschätzen (22). Aus den erhobenen Daten lassen sich in standardisierter Weise und nach präspezifizierten Kriterien zuverlässig Ergebnismaße als Endpunkte ableiten. Einen etablierten patientenrelevanten Endpunkt stellt die tägliche Schrittzahl

(daily step count, DSC) dar (22, 23). Im Rahmen der HAVEN 6 wurde die körperliche Aktivität mit einem am Handgelenk der Patienten getragenen Beschleunigungssensor aufgezeichnet und verschiedene Formen der körperlichen Aktivität operationalisiert. Körperliche Aktivität liefert einen wesentlichen Beitrag zur Aufrechterhaltung von Gesundheit und Wohlbefinden und kann somit als patientenrelevant angesehen werden (24). Eine verbesserte Krankheitskontrolle einhergehend mit einer verminderten Angst vor der Entstehung von Blutungen kann die körperliche Aktivität steigern. Dies führt zu einem gesteigerten Level an körperlicher Fitness und reduziert das Risiko für die Entstehung immobilitätsassoziierter Folgeerkrankungen.

### **Gesundheitsbezogene Lebensqualität**

Der Erhalt oder die Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gilt als patientenrelevanter Endpunkt (6, 8, 9).

#### ***Emi-Pref***

Es wurde festgestellt, dass Patienten Behandlungen bevorzugen, die keine negativen Auswirkungen haben, wenig zeitaufwändig sind, eine geringe Therapielast mit sich bringen und Möglichkeiten schaffen, ein Leben ohne Einschränkungen zu führen (25). Diesen Attributen kommt eine große Patientenrelevanz zu, da sie den Alltag des Patienten in hohem Maße prägen. Frühere Phase-III-Studien haben gezeigt, dass Patienten Emicizumab im Vergleich zur Therapie mit FVIII-Präparaten bevorzugen (26). Mit dem Fragebogen „Emi-Pref“ umfasst die HAVEN 6 ein Instrument zur Operationalisierung der Patientenpräferenz in Bezug auf die therapeutischen Optionen in der Hämophilie A. Bei Patienten ab 12 Jahren erfolgte die Bearbeitung des Fragebogens durch den Patienten selbst. Bei Patienten < 18 Jahren füllten auch die Erziehungsberechtigten den Emi-Pref (Version für Erziehungsberechtigte) aus.

### **Verträglichkeit**

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

#### ***Generelle Verträglichkeit***

UE sind jegliche nachteiligen oder nicht beabsichtigten Ereignisse bei Patienten, denen eine Studienmedikation verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA Version 24.1) kodiert. Die UE wurden nach Häufigkeit und ihrem Grad gemäß der WHO Toxizitätsgrad Skala dargestellt.

In der Kategorie „Verträglichkeit“ sind in erster Linie Aspekte für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen, die für die Betroffenen direkt erfahrbar sind und daher als patientenrelevant erachtet werden können. Abweichungen eines Laborparameters vom Normalwert, die von Patienten nicht wahrgenommen werden und ohne medizinische Folgen bleiben, stellen damit nicht zwangsläufig ein patientenrelevantes Ereignis dar. Zudem sollen die Häufigkeit und Schwere der UE sowie deren Behandelbarkeit im Kontext der Krankheitssituation bewertet werden.



- Patienten mit UE
- Patienten mit UE nach Grad (Grad 1, 2, 3, 4 und  $\geq 3$ )
- Patienten mit schwerwiegenden UE (SUE)
- Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten
- Patienten mit UE, die zum Tode führten

### ***Spezifische Verträglichkeit***

Die spezifische Verträglichkeit in der HAVEN 6 setzt sich aus den nachfolgenden Analysen zu UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) zusammen. 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 produktspezifische AESI wurden im Protokoll der HAVEN 6 definiert:

- Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen
- Thromboembolische Ereignisse
- Thrombotische Mikroangiopathie

### **Statistische Analyse/Analysen auf Studienebene**

Die Studie HAVEN 6 ist eine einarmige Studie. Für das vorliegende Dossier wurden die Analysen auf der nutzenbewertungsrelevanten Population durchgeführt, welche Patienten umfasst, die eine mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp aufwiesen.

### **Analyse von Zähldaten (ABR)**

Die ABR wurde mit einem negativ-binomialen Regressionsmodell analysiert. Zielvariable war die Anzahl der im Protokoll definierten Blutungen. Um die unterschiedliche 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.

Die Berechnungen wurden mit der Prozedur GENMOD durchgeführt.

### **Analyse metrisch skalierten Endpunkte**

Für metrisch-skalierte Endpunkte wurden für alle Visiten die Mittelwerte und die zugehörigen Standardabweichungen (SD) sowie das 95 % Konfidenzintervall berechnet.

### Analyse binärer Endpunkte

Für binäre Endpunkte, welche nicht der Verträglichkeit zuzuordnen sind, wurden Inzidenzen mit zugehörigem Anteil sowie das 95 % Konfidenzintervall rechnet.

### Analyse von Verträglichkeitsendpunkten

Für (binäre) Endpunkte der Verträglichkeit wurden Inzidenzen mit zugehörigem Anteil sowie das 95 % Konfidenzintervall berechnet.

### 4.2.5.3 Meta-Analysen

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

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

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet<sup>6</sup> werden.

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

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

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität<sup>7,5</sup> erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik  $\geq 0,05$ ), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

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

Nicht zutreffend.

#### 4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

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

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

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

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

---

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

für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

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

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

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

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

Das dem vorliegenden Dossier zugrundeliegende Anwendungsgebiet bezieht sich auf Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, deren Blutungsphänotyp eine Routineprophylaxe erforderlich macht. Auf die Darstellung von Subgruppen wird verzichtet, da in einarmigen Studien Interaktionstests, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen festzustellen, nicht möglich sind.

#### **4.2.5.6 Indirekte Vergleiche**

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner

Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen<sup>8</sup>. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche<sup>9</sup> oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)<sup>10</sup> und Rücker (2012)<sup>11</sup> vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist<sup>12</sup>.

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

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen<sup>13, 14, 15</sup>

---

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

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

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

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

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

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

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

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

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

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genauere Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

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)

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

#### 4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

###### 4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

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

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

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

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

Tabelle 4-3: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit Emicizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
-	-	-	-	-	-

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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: 27.12.2022

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

#### 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.

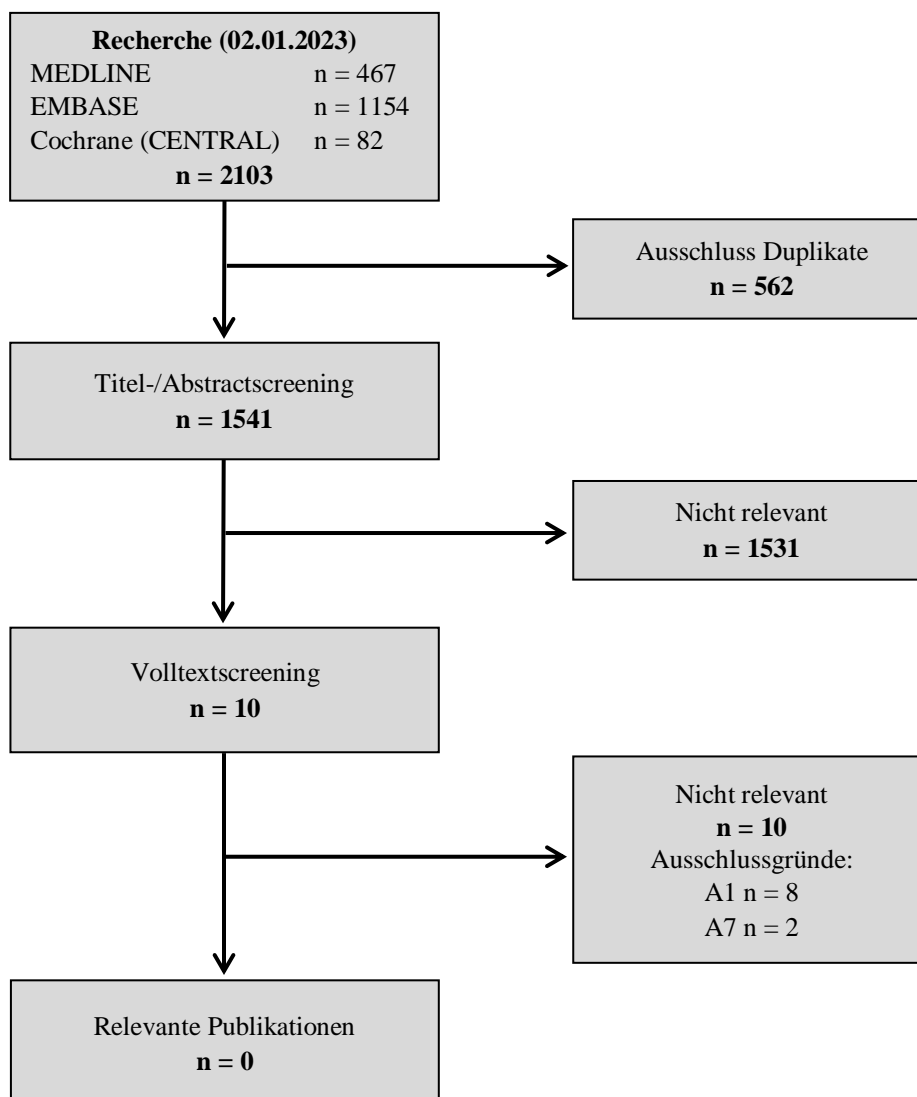


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit Efficuzumab

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von RCT mit Emicizumab wurde zuletzt am 02.01.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog®) sowie CENTRAL (über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search)) durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert. Das Flussdiagramm in Abbildung 4-1 zeigt den Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach RCT, welcher von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 2103 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 1541) anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet.

Hierbei wurde keine Publikationen als potentiell relevant eingestuft.

#### 4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-5: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit Emicizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	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, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 RCT mit Emicizumab wurde am 27.12.2022 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt.

Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurde keine relevante Studie identifiziert.

Stand der Information: 27.12.2022

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

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

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

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

Tabelle 4-6: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit Emicizumab

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-

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

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.

Stand der Information: 27.12.2022

#### 4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

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

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

Tabelle 4-7: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<b>ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools</b>						
<b>placebokontrolliert</b>						
-	-	-	-	-	-	-
<b>aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)</b>						

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

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein [Zitat])
<p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

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

##### 4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

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

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

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

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

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

Studie	<Gruppe 1>	<Gruppe 2>	ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.
-	-	-	-

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

Studie Gruppe	N	Alter (Jahre)	Geschlecht w/m (%)	ggf. weitere Spalten mit Populationscharakteristika z. B. Dauer der Erkrankung, Schweregrad, Therapieabbrucher, Studienabbrucher, weitere Basisdaten projektabhängig
-	-	-	-	-

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

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

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			
-	-	-	-	-	-	-	-

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

### 4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

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

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

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

#### 4.3.1.3.1 <Endpunkt xxx> – RCT

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

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

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufs-



beobachtungen pro Messzeitpunkt)

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

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.
2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,
2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),
3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,
4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,
5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:
  - UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad  $\geq 3$ ) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
  - zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.
6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).
7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

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

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

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

Tabelle 4-13: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
-	-

*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 &lt;Endpunkt xxx&gt; in RCT mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
-	-	-	-	-	-	-

*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 4-15: Ergebnisse für &lt;Endpunkt xxx&gt; aus RCT mit Emicizumab

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

Nicht zutreffend.

*Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.*

<Abbildung Meta-Analyse>

Abbildung 4-2: Meta-Analyse für <Endpunkt xxx> aus RCT; <zu bewertendes Arzneimittel> versus <Vergleichstherapie>

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1.<sup>16</sup>

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ( $p < 0,05$ ) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.

---

<sup>16</sup> unbesetzt

- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

*Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.*

*Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.*

Tabelle 4 -16 Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmodifikator-a>	<Effektmodifikator-b>	<Effektmodifikator-c>	<Effektmodifikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	●	●	●	○	○	○
<Studie 2>	●	●	○	n.d.	n.d.	n.d.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Posthoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.						

*Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-17 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ( $p < 0,05$ ) Interaktionsterme.*

Tabelle 4-17: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für &lt;Studie&gt; und &lt;Effektmodifikator&gt;

Endpunkt Studie	Alter	Geschlecht	<Effektmo- difikator-a>	<Effektmo- difikator-b>	<Effektmo- difikator-c>	<Effektmo- difikator-d>
<b>Gesamtmortalität</b>						
<Studie 1>	p=0,345	p=0,321	<b>p=0,003</b>	<b>p=0,041</b>	p=0,981	p=0,212
<Studie 2>	p=0,634	p=0,212	<b>p&lt;0,001</b>	k.A.	k.A.	k.A.
<b>&lt;Endpunkt 2&gt;</b>						
...						
k.A.: keine Angabe.						

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

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

Nicht zutreffend.

## 4.3.2 Weitere Unterlagen

### 4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

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

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

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie*

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

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

Nicht zutreffend.



#### 4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

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

Tabelle 4-18: 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

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

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

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

Tabelle 4-19: 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 4-20: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

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 4-21: Bewertung des Verzerrungspotenzials für &lt;Endpunkt xxx&gt; 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 4-22: 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: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

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

Nicht zutreffend.

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

#### 4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

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

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

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

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

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

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

##### 4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

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

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

#### 4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

Tabelle 4-24: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

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

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

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

Tabelle 4-25: Operationalisierung von &lt;Endpunkt xxx&gt;

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-26: Verzerrungsaspekte für &lt;Endpunkt xxx&gt; – nicht randomisierte vergleichende Studien

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

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#### **4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien**

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

Nicht zutreffend.

#### **4.3.2.3 Weitere Untersuchungen**

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

##### **4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen**

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*
- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

**4.3.2.3.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers**

Tabelle 4-27: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme
HAVEN 6 (BO41423)	ja	ja	laufend	52 Wochen	Emicizumab-Prophylaxe

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-3 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 Dokuments maßgeblichen Zeitpunkt liegen.*

Stand der Information: 25.01.2023

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-3 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.*

Tabelle 4-28: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
-	-

**4.3.2.3.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche**

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

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



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

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

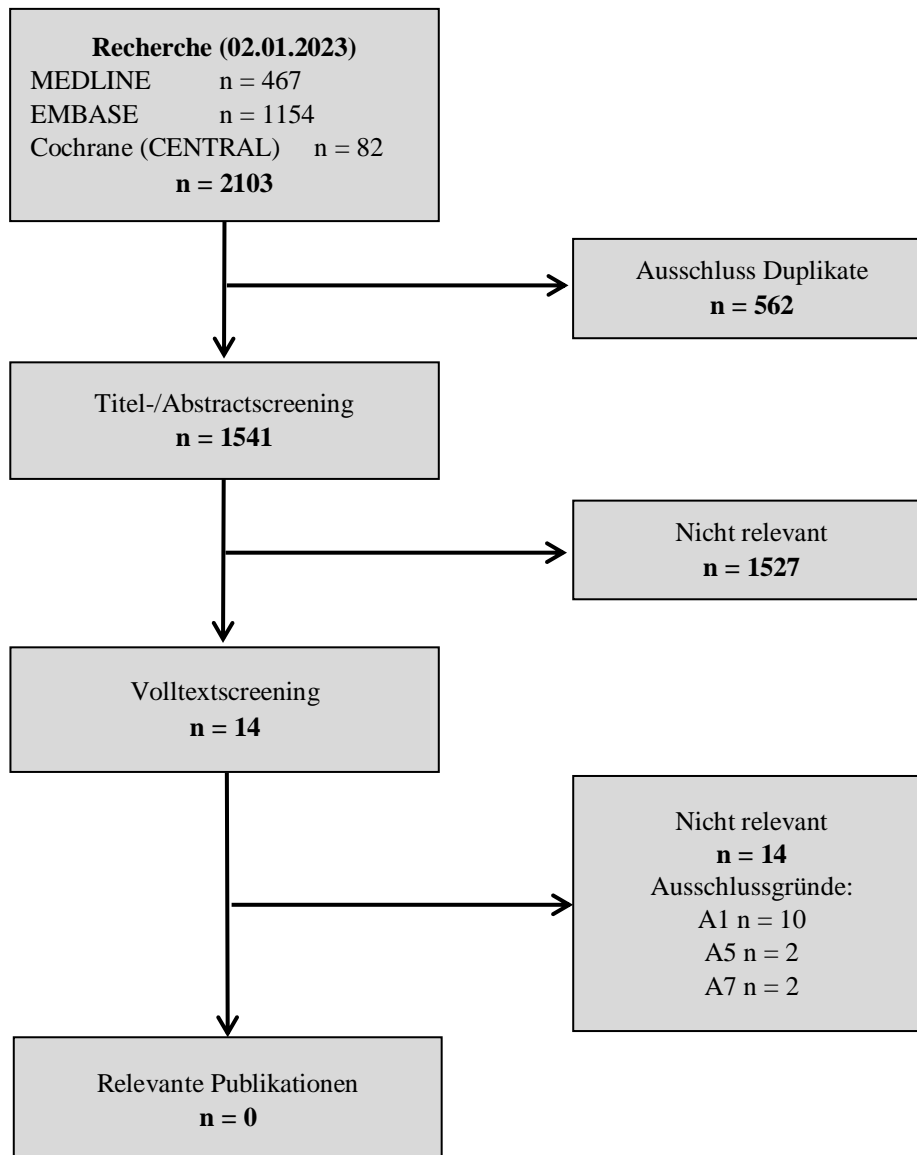


Abbildung 4-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Die systematische bibliografische Literaturrecherche zur Identifizierung von weiteren Untersuchungen mit Emicizumab wurde zuletzt am 02.01.2023 in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE (über die Suchoberfläche von ProQuest Dialog®) sowie CENTRAL (über die Suchoberfläche der Cochrane Library (advanced search)) durchgeführt. Die entsprechende Suchstrategie ist in Anhang 4-A dokumentiert. Das Flussdiagramm in Abbildung 4-3 zeigt den

Selektionsprozess der bibliografischen Literaturrecherche nach weiteren Untersuchungen, welcher von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt wurde. Insgesamt wurden 2103 Treffer erzielt. Nach Ausschluss von Duplikaten wurden die verbliebenen Treffer (n = 1541) anhand der in Abschnitt 4.2.2 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien (Tabelle 4-2) auf Basis von Titel und Abstract auf ihre Relevanz bewertet.

Es wurden keine Publikationen als potentiell relevant eingestuft. Somit ergibt sich eine Gesamttrefferzahl von null.

#### 4.3.2.3.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

*Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) 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 4-29: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate <sup>a</sup> )	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherch e identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
HAVEN 6 (BO41423)	Clinicaltrials.gov (27) EU-CTR (28) WHO ICTRP (29)	ja	nein	laufend
a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.				

*Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-5 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 27.12.2022 in den Datenbanken clinicaltrials.gov, EU-CTR und WHO ICTRP durchgeführt.

Die anschließende Selektion erfolgte anhand der in 4.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien von zwei Reviewern unabhängig voneinander. Über die Studienregisterrecherche wurde eine relevante Studie identifiziert, die in allen drei untersuchten Registern gelistet ist. Hierbei handelt es sich um die pivotale Zulassungsstudie HAVEN 6.

Stand der Information: 27.12.2022

#### 4.3.2.3.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-3) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

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

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

Tabelle 4-30: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Relevante Quellen <sup>a</sup>	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
-	-	-	-	-
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

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.

Stand der Information: 10.01.2023

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

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

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

Tabelle 4-31: Studienpool – weitere Untersuchungen mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen <sup>a</sup>		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie <sup>b</sup> (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein)	Register-einträge <sup>c</sup> (ja/nein)	Publikation und sonstige Quellen <sup>d</sup> (ja/nein)
<b>Einarmige Studie</b>						
HAVEN 6 (BO41423)	ja	ja	nein	ja (2)	ja (27–29)	nein
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p>						

#### **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 Studienpopulationen**

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

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

Tabelle 4-32: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
HAVEN 6 (BO41423)	Offen, multizentrisch, Phase III	Patienten mit leichter (FVIII-Restaktivität > 5 % und < 40 %) oder mittelschwerer (FVIII-Restaktivität ≥ 1 % und ≤ 5 %) Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper; Prophylaxe angezeigt durch Prüfarzt	Emicizumab-Prophylaxe (n = 72)	52 Wochen <u>1. Datenschnitt:</u> 04/2021 (Interim-Analyse) Nachdem 50 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mindestens 24 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden. <u>2. Datenschnitt:</u> 10/2021 (Primäre Analyse)	22 Studienzentren in 10 Ländern: Belgien (2), Deutschland (2), Frankreich (3), Großbritannien (3), Kanada (2), Niederlande (1), Polen (1), Spanien (2), Südafrika (1), USA (5)  Studienzeitraum: 02/2020 – 04/2023 (geplantes Studienende)	<u>Primärer Endpunkt:</u> Anzahl behandelter Blutungsepisoden über die Zeit (als ABR)  <u>Sekundäre Endpunkte:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ABR aller Blutungen (behandelt/unbehandelt)</li> <li>• ABR Gelenkblutungen</li> <li>• ABR Zielgelenkblutungen</li> <li>• ABR Spontanblutungen</li> <li>• Gelenkgesundheit (HJHS)</li> <li>• Gesundheitszustand (EQ-5D-5L VAS)</li> <li>• Gesundheitsbezogene Lebensqualität (CATCH)</li> <li>• Behandlungspräferenz (Emi-Pref)</li> <li>• Körperliche Aktivität</li> <li>• Verträglichkeit</li> </ul>
<p><b>Abkürzungen:</b> ABR: Annualisierte Blutungsrate; CATCH: Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia; EQ-5D-5L VAS: European Quality of Life 5 Dimensions 5 Level Visuelle Analogskala; FVIII: Faktor VIII; HJHS: Hemophilia Joint Health Score; <b>Quelle:</b> (2, 30)</p>						

Tabelle 4-33: Charakterisierung der Interventionen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Intervention	Vorbehandlung
HAVEN 6 (BO41423)	<u>Aufsättigungsphase:</u> Emicizumab-Prophylaxe 3 mg/kg/Woche subkutan für vier Wochen  <u>Erhaltungsphase:</u> Emicizumab-Prophylaxe subkutan <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 mg/kg/Woche</li> <li>• 3 mg/kg alle 2 Wochen</li> <li>• 6 mg/kg alle 4 Wochen</li> </ul>	Prophylaxe oder Bedarfsbehandlung mit FVIII-Präparaten

Tabelle 4-34: Charakterisierung der Studienpopulationen – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe <sup>a</sup>		
	Patienten mit leichter Hämophilie A (ergänzend dargestellt) N = 21	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (Nutzenbewertungs-relevante Population) N = 51	Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt) N = 72
<b>Geschlecht (n, %)</b>			
Männlich	19 (90,5)	<b>50 (98,0)</b>	69 (95,8)
Weiblich	2 (9,5)	<b>1 (2,0)</b>	3 (4,2)
<b>Alter (Jahre)</b>			
Mittelwert (SD)	33,5 (19,0)	<b>22,9 (15,5)</b>	26,0 (17,1)
Median	29	<b>19</b>	23,5
Min – Max	6 – 71	<b>2 – 56</b>	2 – 71
<b>Gewicht (kg)</b>			
Mittelwert (SD)	81,94 (31,37)	<b>66,35 (32,67)</b>	70,90 (32,81)
Median	79,9	<b>72,0</b>	75,7
Min – Max	20,1 – 141,0	<b>13,5 – 134,2</b>	13,5 – 141,0
<b>Abstammung (n, %)</b>			
Asiatisch	1 (4,8)	<b>2 (3,9)</b>	3 (4,2)
Schwarz/Afroamerikanisch	1 (4,8)	<b>5 (9,8)</b>	6 (8,3)
Kaukasisch	18 (85,7)	<b>43 (84,3)</b>	61 (84,7)
Unbekannt	1 (4,8)	<b>1 (2,0)</b>	2 (2,8)
<b>Ethnie (n, %)</b>			
Hispanisch/Lateinamerikanisch	0 (0,0)	<b>1 (2,0)</b>	1 (1,4)
Nicht Hispanisch/Lateinamerikanisch	18 (85,7)	<b>43 (84,3)</b>	61 (84,7)
Nicht berichtet	2 (9,5)	<b>5 (9,8)</b>	7 (9,7)
Unbekannt	1 (4,8)	<b>2 (3,9)</b>	3 (4,2)
<b>Anzahl Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt</b>			
Mittelwert (SD)	9,3 (23,7)	<b>2,7 (3,1)</b>	4,7 (13,2)
Median	1,0	<b>2,0</b>	2,0

	Emicizumab-Prophylaxe <sup>a</sup>		
	Patienten mit leichter Hämophilie A (ergänzend dargestellt) N = 21	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (Nutzenbewertungs-relevante Population) N = 51	Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt) N = 72
Min – Max	0 – 96	<b>0 – 14</b>	0 – 96
< 9	18 (85,7)	<b>49 (96,1)</b>	67 (93,1)
≥ 9	3 (14,3)	<b>2 (3,9)</b>	5 (6,9)
<b>Zielgelenke vor Studieneintritt</b>			
Mittelwert (SD)	0,4 (0,7)	<b>0,7 (1,3)</b>	0,6 (1,2)
Median	0,0	<b>0,0</b>	0,0
Min – Max	0 – 2	<b>0 – 8</b>	0 – 8
Kein Zielgelenk (n, %)	15 (71,4)	<b>33 (64,7)</b>	48 (66,7)
Zielgelenk (jeglicher Art)	6 (28,6)	<b>18 (35,3)</b>	24 (33,3)
1 Gelenk	4 (66,7)	<b>9 (50,0)</b>	13 (54,2)
> 1 Gelenk	2 (33,3)	<b>9 (50,0)</b>	11 (45,8)
<b>Emicizumab-Dosierung nach der Initialdosis<sup>b</sup> (n, %)</b>			
1,5 mg/kg QW	9 (42,9)	<b>16 (31,4)</b>	25 (34,7)
3 mg/kg Q2W	9 (42,9)	<b>30 (58,8)</b>	39 (54,2)
6 mg/kg Q4W	3 (14,3)	<b>5 (9,8)</b>	8 (11,1)
<b>Behandlungsregime zu Studieneintritt (n, %)</b>			
Prophylaxe	9 (42,9)	<b>28 (54,9)</b>	37 (51,4)
Bedarfsbehandlung	12 (57,1)	<b>23 (45,1)</b>	35 (48,6)
<b>Prophylaxe in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt<sup>c</sup> (n, %)</b>			
n	10	<b>28</b>	38
FVIII	5 (50,0)	<b>17 (60,7)</b>	22 (57,9)
FVIII, langwirksam	5 (50,0)	<b>11 (39,3)</b>	16 (42,1)
<b>Bedarfsbehandlung in den letzten 24 Wochen vor Studieneintritt<sup>c</sup> (n, %)</b>			
n	15	<b>25</b>	40
FVIII	11 (73,3)	<b>24 (96,0)</b>	35 (87,5)
FVIII, langwirksam	3 (20,0)	<b>3 (12,0)</b>	6 (15,0)
Desmopressin	1 (6,7)	<b>0 (0,0)</b>	1 (2,5)
6-Aminocapronsäure	0 (0,0)	<b>0 (0,0)</b>	0 (0,0)
Tranexamsäure	2 (13,3)	<b>1 (4,0)</b>	3 (7,5)
<b>Grund, warum eine Prophylaxe angezeigt ist<sup>c</sup> (n, %)</b>			
Häufige Blutungsepisoden in der Krankheitsgeschichte	12 (57,1)	<b>29 (56,9)</b>	41 (56,9)
Häufige Gelenkblutungsepisoden in der Krankheitsgeschichte	7 (33,3)	<b>25 (49,0)</b>	32 (44,4)
Schwere Blutungen in der Krankheitsgeschichte (z.B. Hirnblutungen)	5 (23,8)	<b>10 (19,6)</b>	15 (20,8)
Verhinderung traumatischer Blutungen (z.B. bei aktivem Lebensstil)	4 (19,0)	<b>5 (9,8)</b>	9 (12,5)
Andere	1 (4,8)	<b>4 (7,8)</b>	5 (6,9)



	Emicizumab-Prophylaxe <sup>a</sup>		
	Patienten mit leichter Hämophilie A (ergänzend dargestellt) N = 21	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (Nutzenbewertungs-relevante Population) N = 51	Gesamtpopulation (ergänzend dargestellt) N = 72
Blutungen pro Jahr vor Studieneintritt/regelmäßiger Prophylaxe <sup>d</sup> (n, %)			
n	9	<b>15</b>	24
Mittelwert (SD)	6,4 (6,8)	<b>9,6 (15,1)</b>	8,4 (12,6)
Median	5,0	<b>4,0</b>	4,5
Min – Max	0 – 20	<b>1 – 60</b>	0 – 60
Gelenkblutungen pro Jahr vor Studieneintritt/regelmäßiger Prophylaxe <sup>d</sup> (n, %)			
n	5	<b>12</b>	17
Mittelwert (SD)	26,6 (52,3)	<b>5,8 (6,5)</b>	11,9 (28,4)
Median	4,0	<b>3,0</b>	3,0
Min – Max	0 – 120	<b>1 – 24</b>	0 – 120
Lokalisation schwerer Blutungsepisoden <sup>c</sup> (n,%)			
n	5	<b>10</b>	15
Gelenkblutung	2 (40,0)	<b>7 (70,0)</b>	9 (60,0)
Muskelblutung	3 (60,0)	<b>1 (10,0)</b>	4 (26,7)
Andere Blutung	1 (20,0)	<b>3 (30,0)</b>	4 (26,7)
<sup>a</sup> Die Studienpopulation umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp, die eine Routineprophylaxe benötigen. <sup>b</sup> Die Initialdosis ist 3mg/kg Q1W für vier Wochen. <sup>c</sup> Mehrfachnennungen möglich <sup>d</sup> Anamnestisch erhobene Blutungsanzahl vor Studieneinschluss, wenn im Rahmen der HAVEN 6 erstmalig eine Routineprophylaxe eingeleitet wurde bzw. vor Einleitung der vorherigen Prophylaxe, wenn der Patient bereits vor Einschluss in die Studie mit einer Routineprophylaxe versorgt wurde. <b>Abkürzungen:</b> FVIII: Faktor VIII; n: Anzahl Patienten, für die Werte vorhanden sind; SD: Standardabweichung; QW: einmal wöchentlich, Q2W: alle zwei Wochen; Q4W: alle vier Wochen; <b>Quelle:</b> 0			

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

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

### Studiendesign

Bei der HAVEN 6 (BO41423) handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Emicizumab bei Patienten aller Altersgruppen mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper, deren Blutungsphänotyp eine Routineprophylaxe erforderlich macht. Das Studiendesign ist in Abbildung 4-4 dargestellt.

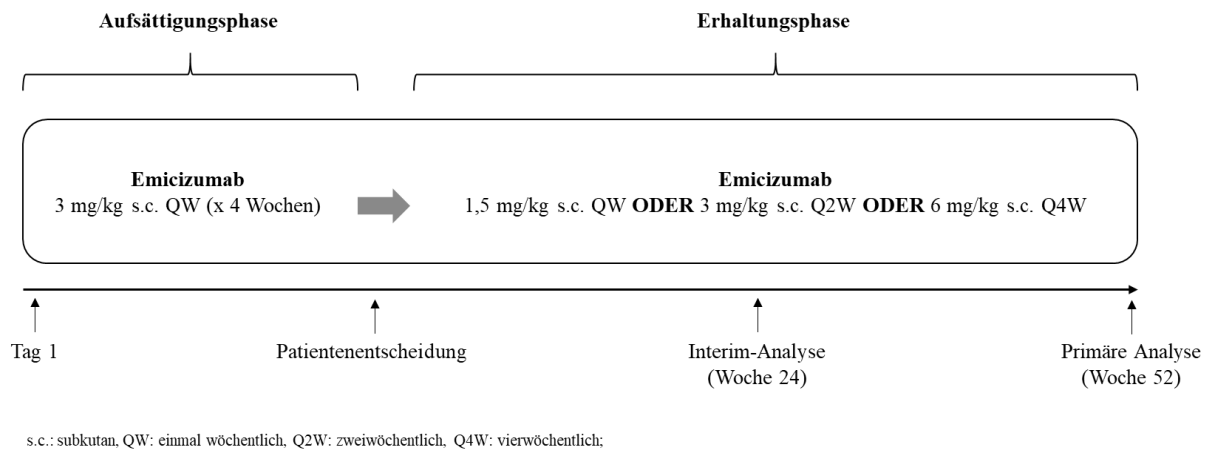


Abbildung 4-4: Übersicht Studiendesign HAVEN 6 (BO41423)

### Studienpopulation

In der HAVEN 6 werden Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A betrachtet, deren Blutungsphänotyp eine Routineprophylaxe erforderlich macht. Eingeschlossen wurden hierbei Patienten aller Altersgruppen mit leichter (FVIII-Talspiegel zwischen  $> 5\%$  und  $\leq 40\%$ ) oder mittelschwerer (FVIII-Talspiegel zwischen  $\geq 1\%$  und  $\leq 5\%$ ) angeborener Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper (negativer Hemmkörper-Test (d. h.  $< 0,6$  BE/ml) über einen Zeitraum von acht Wochen vor Studieneintritt).

Die nutzenbewertungsrelevante Population beinhaltet die Patienten der HAVEN 6, die eine mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp aufwiesen.

### Intervention

Patienten erhielten eine prophylaktische Behandlung mit Emicizumab, bestehend aus einer wöchentlichen Initialdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen, gefolgt von einer Erhaltungsdosis von wahlweise 1,5 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich, 3 mg/kg Körpergewicht alle zwei Wochen oder 6 mg/kg Körpergewicht alle vier Wochen für die verbleibende Studienlaufzeit. Die Patienten konnten das Dosierungsintervall der Erhaltungsdosis nach Rücksprache mit ihrem behandelnden Arzt frei wählen. Emicizumab wurde als subkutane Injektion (Bauch, Oberarm oder Oberschenkel, je nach Wunsch des Patienten) appliziert.

### *Endpunkte*

Der primäre Endpunkt der HAVEN 6 ist die ABR behandelte Blutungsepisoden. Relevante sekundäre Endpunkte sind ABR weiterer behandelte Blutungsepisoden (Spontanblutungen, traumatische Blutungen, Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen) sowie aller Blutungen (behandelt und unbehandelt), Gesundheitszustand, Gelenkgesundheit, gesundheitsbezogene Lebensqualität, körperliche Aktivität und Verträglichkeit.

### *Datenschnitte*

#### **1. Datenschnitt 04/2021 (Interim-Analyse)**

Der Datenschnitt 04/2021 erfolgte, nachdem 50 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A über einen Zeitraum von 24 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden. Der Analysezeitpunkt war im Studienprotokoll präspezifiziert (31).

#### **2. Datenschnitt 10/2021 (Primäre Analyse)**

Der Datenschnitt 10/2021 erfolgte, nachdem 50 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A über einen Zeitraum von 52 Wochen mit Emicizumab behandelt wurden, vorzeitig aus der Beobachtung ausschieden („Lost-to-Follow-Up“) oder vorzeitig aus der Studie austraten (je nachdem was zuerst eintrat). Der Analysezeitpunkt war im Studienprotokoll präspezifiziert (31).

### *Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext*

Die HAVEN 6 bildet wesentliche Aspekte des deutschen Versorgungskontexts ab. Eingeschlossen wurden Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A, die aufgrund ihres Blutungsphänotyps einer Routineprophylaxe bedürfen. Hierunter fallen sowohl Patienten, bei denen bereits vor Studieneinschluss eine Routineprophylaxe erfolgte als auch Patienten, deren Blutungsphänotyp erstmalig eine dauerhafte Blutungsprophylaxe bei Studieneinschluss in die HAVEN 6 erforderlich machte.

Der Blutungsphänotyp der untersuchten Patientenpopulation bildet deutlich ab, dass die rekrutierten Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie einen schweren Blutungsphänotyp zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses aufwiesen und einer Routineprophylaxe bedürfen. Die Studienpopulation besteht nahezu ausschließlich aus männlichen Patienten, was den Vererbungsmodus der Erkrankung widerspiegelt. Die Mehrzahl der Patienten war kaukasischer Abstammung. Alters- und Gewichtsspektrum bilden die Heterogenität der Versorgungsrealität gut ab. Auch die zum Studieneinschluss dokumentierten Gründe für die Durchführung der Routineprophylaxe im Rahmen der HAVEN 6 umfassen die zentralen klinischen Konstellationen, aufgrund derer ein dauerhafter Schutz vor Blutungsereignissen zu erwägen ist.

Die nutzenbewertungsrelevante Population besteht ausschließlich aus den Patienten der HAVEN 6, die eine mittelschwere Hämophilie A aufweisen. Sie umfasst mehr als 70 % der Studienpopulation und ist in ihren Charakteristika mit dieser vergleichbar.

In der Gesamtschau sind sowohl die Gesamtpopulation der HAVEN 6 als auch die nutzenbewertungsrelevante Population vergleichbar mit dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungskontext. Die im Folgenden unter „Weitere Untersuchungen“ ausschließlich dargestellten Studienergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population aus Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp sind gut auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

#### 4.3.2.3.2 Verzerrungspotenzial auf Studienebene

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

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

Tabelle 4-35: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – weitere Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
HAVEN 6 (BO41423)	nein	nein	nein	nein	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die HAVEN 6 Studie ist eine einarmige Studie. In den Studienunterlagen finden sich keine Hinweise auf eine 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.

#### 4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

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

Tabelle 4-36: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	Mortalität	Morbidität			
		ABR aller, behandelter, (Gelenk-)Blutungen	Gelenk-gesundheit	Gesundheits-zustand	Körperliche Aktivität
HAVEN 6 (BO41423)	Nicht zutreffend	ja	ja	ja	ja
		Gesundheitsbezogene Lebensqualität		Verträglichkeit	
		Präferenz von Therapieoptionen <sup>a</sup>			
		ja		ja	

ABR: Annualisierte Blutungsrate  
<sup>a</sup> Primär bildet der Emi-Pref die Präferenz von Therapieoptionen ab. Der Fragebogen inkludiert ebenfalls Items zur Lebensqualität, daher hier Zuordnung zur „Gesundheitsbezogenen Lebensqualität“.

#### 4.3.2.3.3.1 ABR aller Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-37: Operationalisierung von „ABR aller Blutungsepisoden“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HAVEN 6 (BO41423)	<p>Die Analyse des Endpunkts ABR aller Blutungsepisoden basiert auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell.</p> <p><b>Definition und Instrument:</b> Die Definition von allen Blutungsepisoden 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.</p> <p>Die Definition von behandelten Blutungsepisoden kann der Tabelle 4-40 entnommen werden.</p> <p><u>Behandelte Blutungsepisoden</u> wurden zusätzlich nach Blutungsstelle und -typ ausgewertet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Spontanblutung: Blutung ohne beeinflussenden Faktor wie z. B. ein eindeutiges Trauma, vorangehende „belastende“ Tätigkeit oder „Überbeanspruchung“. Was unter „belastend“ und „Überbeanspruchung“ verstanden wird, liegt im Ermessen des Patienten.</li> <li>• Traumatische Blutungen: Blutung mit bekannter oder anzunehmender Ursache, z. B. Blutungen mit vorangegangenen Verletzungen, werden als traumatisch eingestuft.</li> <li>• 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 Bleed/Medication Questionnaires (BMQ) erfasst.</li> </ul> <p>Für <u>nicht-behandelte Blutungsepisoden</u> (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</p>

vorangegangenen Blutung auftritt.

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. Falls das mobile Handgerät nicht verfügbar ist, konnte ein Fragebogen auf Papier verwendet werden. 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. 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. Der Prüfarzt hatte die Möglichkeit die Daten in Absprache mit dem Patienten über ein Antragsformular zu ergänzen oder zu korrigieren.

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

**Analysepopulation:** Die Analysepopulation umfasst die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der behandelten Patienten nach ITT-Prinzip.

**Statistische Analyse:** Eine Imputation oder Zensurierung wurde nicht durchgeführt. Weitere Details zur Methodik sind in Abschnitt 4.2 zu finden.

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

Tabelle 4-38: Verzerrungsaspekte für „ABR behandelte Blutungsepisoden“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

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.

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.

Tabelle 4-39: ABR aller Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe <sup>a</sup>	
	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A <sup>a</sup> N = 51	
ABR	2,3	
95 % KI	1,57; 3,20	
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	17/51 (33,3)	

<sup>a</sup> Die Nutzenbewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp.  
**Abkürzungen:** ABR: Annualisierte Blutungsrate, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie; **Quelle:** 0

Grundlage der Analyse sind sowohl Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden, als auch solche, die unbehandelt blieben. Somit gehen in die Analysen, die auf dieser Operationalisierung beruhen, mehr Blutungen ein, als dies bei alleiniger Betrachtung der behandelten Blutungen der Fall ist (siehe Abschnitt 4.3.2.3.3.2). Angesichts dieser Konstellation zeigt die Emicizumab-Prophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit schwerem Blutungsphänotyp eine niedrige und gut kontrollierte ABR. Unter Prophylaxe mit Emicizumab wiesen 33 % der Patienten keine Blutungen auf.

#### 4.3.2.3.3.2 ABR behandelter Blutungsepisoden – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von „ABR behandelter Blutungsepisoden“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HAVEN 6 (BO41423)	<p>Die Analyse des Endpunkts ABR behandelter Blutungsepisoden basiert auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell. Zusätzlich wurde die ABR behandelter Spontanblutungsepisoden, traumatischer Blutungsepisoden sowie Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs berechnet.</p> <p><b>Definition und Instrument:</b> Eine behandelte Blutung wurde folgendermaßen definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ein Ereignis wird als behandelte Blutung angesehen, sollten bei Zeichen und Symptomen einer Blutung (z. B. Schmerz, Schwellung, etc.) Gerinnungsfaktoren zur Behandlung verabreicht werden.</li> <li>• 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).</li> </ul>

- 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 oder „Überbeanspruchung“. 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. Falls das mobile Handgerät nicht verfügbar ist, konnte ein Fragebogen auf Papier verwendet werden. 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. 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. Der Prüfarzt hatte die Möglichkeit die Daten in Absprache mit dem Patienten über ein Antragsformular zu ergänzen oder zu korrigieren.

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

**Analysepopulation:** Die Analysepopulation umfasst die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der behandelten Patienten nach ITT-Prinzip.

**Statistische Analyse:** Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt. Weitere Details zur Methodik sind in Abschnitt 4.2 zu finden.

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



Tabelle 4-41: Verzerrungsaspekte für „ABR behandelte Blutungsepisoden“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

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.

*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.*

Tabelle 4-42: ABR behandelter Blutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

<b>Emicizumab-Prophylaxe</b>	
<b>Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A<sup>a</sup></b>	
<b>N = 51</b>	
<b>Behandelte Blutungsepisoden (Primärer Endpunkt)</b>	
ABR	0,9
95 % KI	0,50; 1,78
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	35/51 (68,6)
<b>Behandelte Spontanblutungsepisoden</b>	
ABR	0,2
95 % KI	0,08; 0,30
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	43/51 (84,3)
<b>Behandelte traumatische Blutungsepisoden</b>	
ABR	0,8
95 % KI	0,38; 1,63
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	38/51 (74,5)
<b>Behandelte Blutungsepisoden aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs</b>	
ABR	0,2
95 % KI	0,06; 0,55
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	46/51 (90,2)
<sup>a</sup> Die Nutzenbewertungsrelevantpopulation umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp.	
<b>Abkürzungen:</b> ABR: Annualisierte Blutungsrate, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie; <b>Quelle:</b> 0	

Grundlage der Analyse sind ausschließlich Blutungen, die mit Gerinnungsfaktoren behandelt wurden. Die Emicizumab-Prophylaxe zeigt bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit schwerem Blutungsphänotyp eine niedrige annualisierte Rate behandelter Blutungen, die sich aus behandelten Spontanblutungsepisoden, behandelten traumatischen Blutungsepisoden und behandelten Blutungen, die aufgrund einer Operation oder eines anderen Eingriffs erforderlich waren, zusammensetzt. Unter Prophylaxe mit Emicizumab wiesen zwei Drittel der Patienten keine behandelten Blutungen auf.

#### 4.3.2.3.3 ABR von Gelenkblutungsepisoden – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-43: Operationalisierung von „ABR von Gelenkblutungsepisoden“ – weitere Untersuchungen

<b>Studie</b>	<b>Operationalisierung</b>
HAVEN 6 (BO41423)	Die Analyse des Endpunkts ABR von Gelenkblutungsepisoden basiert auf einem negativ-binomialen Regressionsmodell. Ergänzend wurde die ABR für Zielgelenkblutungsepisoden berechnet. <b>Definition und Instrument:</b> Folgende allgemeine Definition behandelter Blutungsepisoden wurde

verwendet (adaptiert von Standardkriterien des ISTH) (32):

- 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  $\leq 72$  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.

**Analysepopulation:** Die Analysepopulation umfasst die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der behandelten Patienten nach ITT-Prinzip.

**Statistische Analyse:** Eine Imputation oder Zensurierung wurde nicht durchgeführt. Weitere Details zur Methodik sind in Abschnitt 4.2 zu finden.

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

Tabelle 4-44: Verzerrungsaspekte für „ABR von Gelenkblutungsepisoden“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423)	niedrig	nein	ja	ja	ja	niedrig

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.

*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.*

Tabelle 4-45: ABR von Gelenkblutungsepisoden aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe	
	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A <sup>a</sup> N = 51	
<b>Gelenkblutungsepisoden</b>		
ABR	0,2	
95 % KI	0,07; 0,71	
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	46/51 (90,2)	
<b>Zielgelenkblutungsepisoden</b>		
ABR	0,1	
95 % KI	0,01; 0,45	
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	49/51 (96,1)	
<sup>a</sup> Die Nutzenbewertungsrelevantpopulation umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp. <b>Abkürzungen:</b> ABR: Annualisierte Blutungsrate, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie; <b>Quelle:</b> 0		

Gelenkblutungen sind die häufigste Ursache für die Entstehung von Einschränkungen am Bewegungsapparat bei Hämophilie Patienten (siehe Modul 3 des vorliegenden Nutzendossiers). Die Emicizumab-Prophylaxe zeigt bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit schwerem Blutungsphänotyp eine niedrige Rate an Gelenkblutungsepisoden, die nahezu den Wert Null erreicht. Unter Prophylaxe mit Emicizumab wiesen 90 % der Patienten keine Gelenkblutungen auf.

#### 4.3.2.3.3.4 Gelenkgesundheit (HJHS) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-46: Operationalisierung von „Gelenkstatus (HJHS)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HAVEN 6 (BO41423)	<p><b>Definition und Instrument:</b> Der Hemophilia Joint Health Score (HJHS) v2.1 wurde im Rahmen der physischen Untersuchung der Patienten von einem mit der Behandlung von Hämophilie erfahrenen Arzt oder Physiotherapeuten durchgeführt. Mit dem HJHS wird das Gangbild und die Gelenkgesundheit der Gelenke bewertet, die am häufigsten von Einblutungen betroffen sind (Ellbogen, Knie, Fußgelenk; jeweils rechts und links) (19, 33). Hierbei wird jedes Gelenk zu den folgenden Aspekten bewertet: Schwellung, Dauer der Schwellung, Muskelatrophie, axiale Ausrichtung, Bewegungsgeräusche, Beweglichkeit, Schmerz und Kraft.</p> <p>Die HJHS Gesamtpunktzahl setzt sich aus den Teilbereichen „Total joint score“ (Gelenke) und „Gait score“ (Gang) zusammen. Die Gesamtpunktzahl kann Werte zwischen 0 und 124 annehmen, wobei höhere Werte für eine schlechtere Gelenkfunktion stehen. Eine klinisch relevante Verbesserung ist dabei in der Literatur definiert als eine <math>\geq 4</math> Punkte-Reduktion im Gesamtscore oder eine <math>\geq 2</math> Punkte-Reduktion im Bereich des HJHS-Gelenkscores. (19). Eine Verbesserung im Sinne einer Reduktion um 15 % der Mess-Skala entspricht 18,6 Punkte.</p> <p>Der HJHS wird für Patienten im Alter von <math>\geq 4</math> Jahre erhoben. Das Alter bei der jeweiligen Visite bestimmt, ob der HJHS erhoben wird.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Alle 24 Wochen bis zum Studienende.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Die Analysepopulation umfasst die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der behandelten Patienten nach ITT-Prinzip.</p> <p><b>Statistische Analyse:</b> Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt. Weitere Details zur Methodik sind in Abschnitt 4.2 zu finden.</p>

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

Tabelle 4-47: Verzerrungsaspekte für „Gelenkstatus (HJHS)“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Durch die fehlende Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.

*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.*

Tabelle 4-48: „Gelenkstatus (HJHS)“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Emicizumab-Prophylaxe <sup>a</sup>		
Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A <sup>a</sup> ≥ 4 Jahre		
HJHS Gesamtpunktzahl (wie berichtet)		
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Mittelwert (SD)
Baseline	49/51 (96,1)	7,00 (9,71)
Änderungen gegenüber Baseline zu... <sup>b</sup>		
Woche 25	41/51 (80,4)	-1,20 (2,20)
Woche 49	47/50 (94,0)	-0,96 (2,65)
<sup>a</sup> Die Nutzenbewertungsrelevantpopulation umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp. <sup>b</sup> Darstellung bis Woche 49, nur im Protokoll geplante Visiten <b>Abkürzungen:</b> HJHS: Hemophilia Joint Health Score; KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SD: Standardabweichung; <b>Quelle:</b> 0		

Bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp blieb die HJHS-Gesamtpunktzahl von Baseline zu Woche 49 auf einem vergleichbaren Niveau. Die Veränderungen der einzelnen Teilkomponenten zeigen konsistente Ergebnisse und unterstützen somit die Analysen zu der analysierten Gesamtpunktzahl. Sie befinden sich im 0 dieses Nutzendossiers.

#### 4.3.2.3.3.5 Gesundheitszustand – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-49: Operationalisierung von „Gesundheitszustand“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HAVEN 6 (BO41423)	<p><b>Definition und Instrument:</b> Der EQ-5D-5L ist ein allgemeiner Fragebogen zum Gesundheitsstatus, mit dem eine Gesundheitsnutzen-Gesamtpunktzahl für die gesundheitsökonomische Analyse berechnet wird (34, 35). Der Fragebogen EQ-5D-5L besteht aus zwei Komponenten: einem Gesundheitsprofil mit fünf Elementen, das die Mobilität, die Selbstversorgung, die üblichen Aktivitäten, Schmerzen / Beschwerden sowie Angstzustände / Depressionen bewertet, und einer visuellen Analogskala (VAS), die den allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von 0 (schlechtester möglicher Zustand) bis 100 (bestmöglicher Zustand) misst. Eine klinisch bedeutsame Veränderung liegt ab sieben bzw. 10 Punkten vor (36). Eine Verbesserung im Sinne einer Reduktion um 15 % der Mess-Skala entspricht 15 Punkten.</p> <p>Der EQ-5D-5L wird von Patienten im Alter von <math>\geq 12</math> Jahren abgeschlossen. Das Alter bei der jeweiligen Visite bestimmt, ob der EQ-5D-5L vom Patienten während der Studie abgeschlossen wird.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Alle 12 Wochen bis zum Studienende.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Die Analysepopulation umfasst die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der behandelten Patienten nach ITT-Prinzip.</p> <p><b>Statistische Analyse:</b> Eine Imputation oder Zensurierung wurde nicht durchgeführt. Weitere Details zur Methodik sind in Abschnitt 4.2 zu finden.</p>

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

Tabelle 4-50: Verzerrungsaspekte für „Gesundheitszustand“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Durch die fehlende Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.

*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.*



Tabelle 4-51: Mittelwertsverlauf der EQ-5D-5L VAS aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Emicizumab-Prophylaxe		
Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A <sup>a</sup> ≥ 12 Jahre		
EQ-5D-5L VAS		
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Mittelwert (SD)
Baseline	34/37 (91,9)	77,9 (20,61)
<i>Änderungen gegenüber Baseline zu ...<sup>b</sup></i>		
Woche 13	33/37 (89,2)	2,42 (11,24)
Woche 25	36/37 (97,3)	2,24 (10,48)
Woche 37	35/37 (94,6)	2,82 (13,86)
Woche 49	32/36 (88,9)	1,33 (11,85)

<sup>a</sup> Die Nutzenbewertungsrelevantpopulation umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp.  
<sup>b</sup> Darstellung bis Woche 49, nur im Protokoll geplante Visiten

**Abkürzungen:** n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SD: Standardabweichung, VAS: Visuelle Analogskala ; **Quelle:** 0

POPULATION: Treated Patients Aged >= 12 years

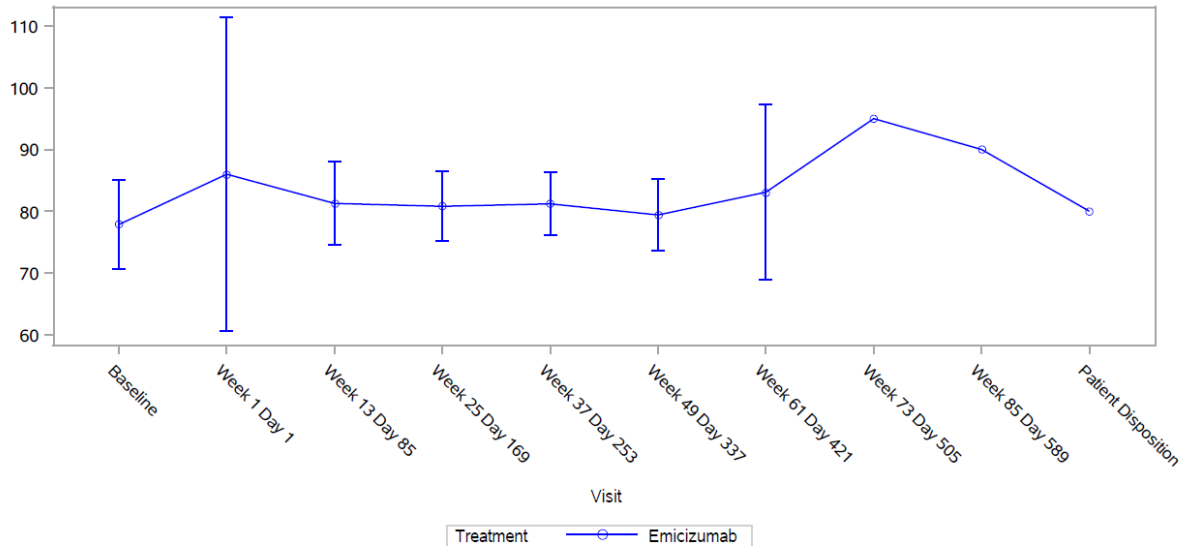
ENDPOINT: EQ-5D-5L: Visual Analog Scale

MODEL: --

STUDY: BO41423

Mean Plot

Hemophilia severity: Moderate (N=37)



Clinical cut-off: 30OCT2021

Program: root/clinical\_studies/RO5534262/CDT30282/BO41423/data\_analysis/ACE\_BASE/prod/program/g\_eff\_mean.sas  
 Output: root/clinical\_studies/RO5534262/CDT30282/BO41423/data\_analysis/ACE\_202112\_CSRPrimary/prod/output/g\_eff\_mean\_DEC21\_TRTGE12\_VAS\_SG.pdf  
 16MAR2022 15:20

Page 3 of 3

Bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp zeigte sich eine über den Studienverlauf gleichbleibende und gute Lebensqualität.

#### 4.3.2.3.3.6 Beurteilung der körperlichen Aktivität – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-52: Operationalisierung von „Körperliche Aktivität“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HAVEN 6 (BO41423)	<p><b>Definition und Instrument:</b> Die körperliche Aktivität wurde mit Hilfe eines Accelerometers, des „CentrePoint® Insight Watch“ von der Firma ActiGraph, LLC., gemessen. Das Accelerometer erfasst hochauflösende Beschleunigungsdaten und zeichnet diese auf. Die Tragedauer des Geräts wird ebenfalls aus den Aktivitätsdaten abgeleitet. Es handelt sich um eine Patienten-unabhängige, objektive Messung.</p> <p>Alle Patienten im Alter von <math>\geq 5</math> Jahren wurden angewiesen während der Studie in festgelegten 2-Wochen-Zeiträumen kontinuierlich ein Accelerometer zu tragen. Eine Auswertung der Daten erfolgte, wenn das Gerät innerhalb der 14-tägigen Beobachtungszeit mindestens acht Tage getragen wurde.</p> <p>Die Auswertung der Daten mittels der zugehörigen Software ergibt folgende Werte: mittlere tägliche Schrittzahl, mittlere tägliche leichte, moderate und intensive körperliche Aktivität, mittlere tägliche Fortbewegung/Inaktivität, mittlere Dauer der Spitzenaktivität, mittlere tägliche Gesamtaktivität.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> In festgelegten 2-Wochen-Zeiträumen (Wochen 1-2, Wochen 12-13, Wochen 24-25, Wochen 36-37 und Wochen 48-49) wurde das Accelerometer kontinuierlich (24 Std./Tag) getragen.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Die Analysepopulation umfasst die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der behandelten Patienten nach ITT-Prinzip.</p> <p><b>Statistische Analyse:</b> Eine Imputation oder Zensierung wurde nicht durchgeführt. Weitere Details zur Methodik sind in Abschnitt 4.2 zu finden.</p>

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

Tabelle 4-53: Verzerrungsaspekte für „Körperliche Aktivität“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Durch die fehlende Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.

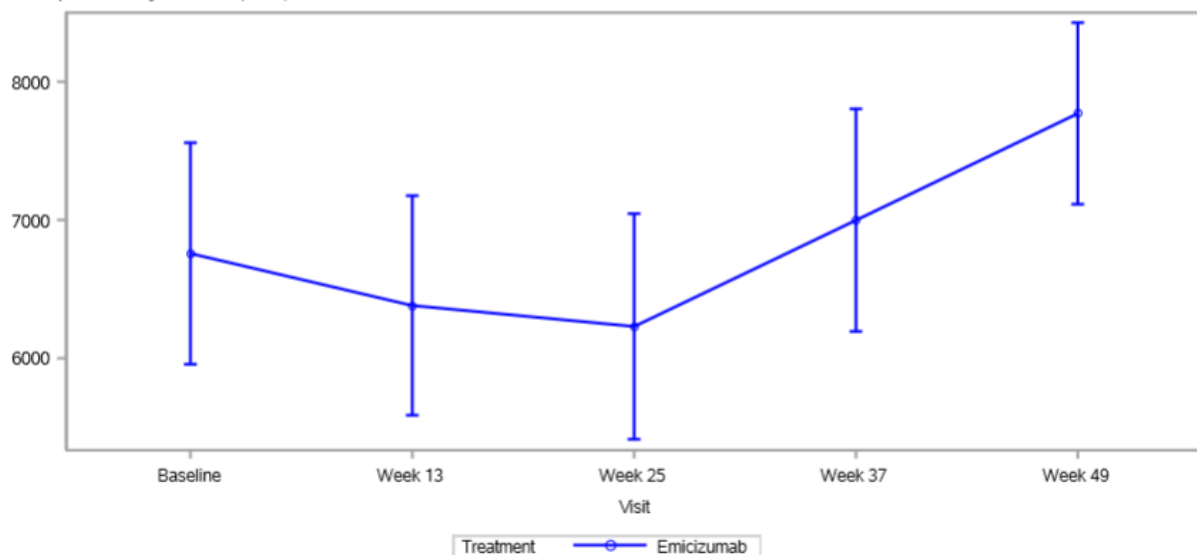
*Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die*

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

Tabelle 4-54: „Körperliche Aktivität“ dargestellt als mittlere tägliche Schrittzahl aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Emicizumab-Prophylaxe <sup>a</sup>		
Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A <sup>a</sup> ≥ 5 Jahre		
Mittlere tägliche Schrittzahl		
Zeitpunkt	Rücklaufquote n/N (%)	Mittelwert (SD)
Baseline	42/46 (91,3)	6758,1 (2570,1)
Änderungen gegenüber Baseline zu... <sup>b</sup>		
Woche 13	38/46 (82,6)	-67,0 (1980,6)
Woche 25	38/46 (82,6)	-301,7 (3065,1)
Woche 37	40/44 (90,9)	578,1 (3368,1)
Woche 49	36/39 (92,3)	1155,8 (2509,0)
<sup>a</sup> Die nutzenbewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp. <sup>b</sup> Darstellung bis Woche 49, nur im Protokoll geplante Visiten <b>Abkürzungen:</b> n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SD: Standardabweichung; <b>Quelle:</b> 0		

POPULATION: Treated Patients Aged >= 5 years  
 ENDPOINT: Physical Activity: Mean of Daily Steps Count (cts)  
 MODEL: --  
 STUDY: BO41423  
 Mean Plot  
 Hemophilia severity: Moderate (N=46)



Bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp zeigte sich zu Woche 49 im Vergleich zur Situation bei Baseline eine diskret zunehmende Ausprägung an körperlicher Aktivität, gemessen an der täglichen Schrittzahl.

Weitere Operationalisierungen zur Beurteilung der körperlichen Aktivität zeigen konsistent in die gleiche Richtung und unterstützen somit die Ergebnisse zur täglichen Schrittzahl. Die Analysen hierzu befinden sich im 0 des vorliegenden Modul 4.

#### 4.3.2.3.3.7 Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref) – weitere Untersuchungen

Tabelle 4-55: Operationalisierung von „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
HAVEN 6 (BO41423)	<p><b>Definition und Instrument:</b> Der Emi-Pref ist ein zweiteiliger Patientenfragebogen zur Präferenz der verschiedenen Behandlungsoptionen. Dabei werden alle Patienten <math>\geq 12</math> Jahre im ersten Teil gefragt, welche Behandlung sie bevorzugen. Zur Auswahl stehen folgende Antwortmöglichkeiten: intravenöser Faktor VIII, subkutanes Emicizumab oder keine Präferenz.</p> <p>Patienten, die eine Präferenz gezeigt haben, werden aufgefordert im zweiten Teil des Fragebogens aus 14 möglichen Gründen diejenigen Faktoren zu markieren, die ihre Präferenz beeinflusst haben (Ja/ Nein-Frage), und in einem zweiten Schritt die drei Hauptgründe für ihre Präferenz mit einer Rangfolge (1-3) zu markieren.</p> <p>Die abgefragten Faktoren mit möglichem Einfluss auf die Präferenz der Medikation:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Einfacherer Verabreichungsweg (IV oder SC)</li> <li>• Geringere mit der Behandlung verbundene Schmerzen</li> <li>• Geringere Sorge eine Vene zu finden</li> <li>• Geringere Besorgnis über die Nutzung/Infektion von Ports</li> <li>• Einfachere Verabreichung</li> <li>• Aufbewahrung der Substanz bei Raumtemperatur</li> <li>• Kürzere Applikationsszeit</li> <li>• Geringere Behandlungshäufigkeit</li> <li>• Geringere Auswirkungen auf andere Aktivitäten (Arbeit, Schule, Sport, soziale Interaktionen)</li> <li>• Angst vor einer Blutung war geringer</li> <li>• Geringere Auswirkungen auf Familienmitglieder und Freunde</li> <li>• Höhere Lebensqualität (im Allgemeinen)</li> <li>• Es war einfacher jede vom Arzt empfohlene Dosis einzunehmen</li> <li>• Fühlte mich "normaler"</li> </ul> <p>Für alle Patienten unter 18 Jahre werden zusätzlich die Erziehungsberechtigten (oder Sorgeberechtigten) aufgefordert zu bewerten, welche Behandlung sie für ihr Kind bevorzugen, basierend auf den Erfahrungen einer intravenösen FVIII-Behandlung (episodisch und prophylaktisch) und einer subkutanen Behandlung mit Emicizumab. Erziehungsberechtigte, die eine Präferenz gezeigt haben, werden ebenfalls aufgefordert, aus den oben genannten 14 möglichen Gründen diejenigen Faktoren zu markieren, die ihre Präferenz beeinflusst haben (Ja/ Nein-Frage), und in einem zweiten Schritt die drei Hauptgründe mit ihrer Rangfolge (1-3) zu markieren.</p> <p><b>Erhebungszeitpunkte:</b> Der Emi-Pref Fragebogen wird in Woche 17 erhoben.</p> <p><b>Analysepopulation:</b> Die Analysepopulation umfasst die nutzenbewertungsrelevante Studienpopulation der behandelten Patienten nach ITT-Prinzip.</p> <p><b>Statistische Analyse:</b> Eine Imputation oder Zensurierung wurde nicht durchgeführt. Weitere Details zur Methodik ist in Abschnitt 4.2 zu finden.</p>

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

Tabelle 4-56: Verzerrungsaspekte für „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423)	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch

Durch die fehlende Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden. Daher wird das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt als „hoch“ eingestuft.

*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.*

Tabelle 4-57: „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref) - Patientenberichteter Fragebogen für Patienten  $\geq 12$  Jahre“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

<b>Emicizumab-Prophylaxe</b> N = 56			
<b>Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A<sup>a</sup> <math>\geq 12</math> Jahre</b>			
<b>Welche Behandlung wird bevorzugt? n/N (%)</b>			
	SC	IV	Keine Präferenz
Woche 17	35/35 (100)	0/35 (0)	0/35 (0)
<b>Faktoren, die die Behandlungspräferenz beeinflusst haben</b>			
	Top 1 Grund	Top 3 Gründe	Hat Einfluss
Einfacherer Verabreichungsweg (IV oder SC)	7/35 (20,0)	18/35 (51,4)	33/35 (94,3)
Geringere mit der Behandlung verbundene Schmerzen	2/35 (5,7)	7/35 (20,0)	22/50 (62,9)
Geringere Sorge eine Vene zu finden	2/35 (5,7)	4/35 (11,4)	25/35 (71,4)
Geringere Besorgnis über die Nutzung/Infektion von Ports	0/35 (0,0)	3/35 (8,6)	14/35 (40,0)
Einfachere Verabreichung	5/35 (14,3)	11/35 (31,4)	30/35 (85,7)
Aufbewahrung der Substanz bei Raumtemperatur	0/35 (0,0)	3/35 (8,6)	14/35 (40,0)
Kürzere Applikationszeit	0/35 (0,0)	7/35 (20,0)	29/35 (82,9)
Geringere Behandlungshäufigkeit	7/35 (20,0)	10/35 (28,6)	29/35 (82,9)
Geringere Auswirkungen auf andere Aktivitäten (Arbeit, Schule, Sport, soziale Interaktionen)	2/35 (5,7)	8/35 (22,9)	23/35 (65,7)
Angst vor einer Blutung war geringer	6/35 (17,1)	9/35 (25,7)	25/35 (71,4)
Geringere Auswirkungen auf Familienmitglieder und Freunde	0/35 (0,0)	3/35 (8,6)	19/35 (54,3)
Höhere Lebensqualität (im Allgemeinen)	3/35 (8,6)	14/35 (40,0)	31/35 (88,6)
Es war einfacher, jede vom Arzt empfohlene Dosis einzunehmen	0/35 (0,0)	2/35 (5,7)	27/35 (77,1)
Fühlte mich "normaler"	1/35 (2,9)	6/35 (17,1)	22/35 (62,9)
<sup>a</sup> Die nutzenbewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp. <b>Abkürzungen:</b> IV: intravenös, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SC: subkutan; <b>Quelle:</b> 0			

Die Ergebnisse zur Therapiepräferenz von Patienten ab zwölf Jahren mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp zeigt deutlich auf, dass eine subkutane Therapie gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugt wird. Als zentraler Grund zur Begründung dieser Behandlungspräferenz wird hierbei die vereinfachte Verabreichung der subkutanen Darreichungsform und damit verbundene Vorteile wie eine kürzere Applikationszeit und eine geringere Behandlungshäufigkeit genannt.

Tabelle 4-58: „Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref) – Fragebogen für Erziehungsberechtigte von Patienten &lt; 18 Jahre“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

<b>Emicizumab-Prophylaxe</b>			
<b>N = 30</b>			
<b>Erziehungsberechtigte von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A<sup>a</sup> &lt; 18 Jahre</b>			
<b>Welche Behandlung wird bevorzugt? n/N (%)</b>			
	SC	IV	Keine Präferenz
Woche 17	21/24 (87,5)	1/24 (4,2)	2/24 (8,3)
<b>Faktoren, die die Behandlungspräferenz beeinflusst haben</b>			
	Top 1 Grund	Top 3 Gründe	Hat Einfluss
Einfacherer Verabreichungsweg (IV oder SC)	6/21 (28,6)	13/21 (61,9)	20/21 (95,2)
Geringere mit der Behandlung verbundene Schmerzen	1/21 (4,8)	4/21 (19,0)	14/21 (66,7)
Geringere Sorge eine Vene zu finden	4/21 (19,0)	6/21 (28,6)	20/21 (95,2)
Geringere Besorgnis über die Nutzung/Infektion von Ports	0/21 (0,0)	2/21 (9,5)	13/21 (61,9)
Einfachere Verabreichung	1/21 (4,8)	6/21 (28,6)	21/21 (100,0)
Aufbewahrung der Substanz bei Raumtemperatur	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)
Kürzere Applikationsszeit	0/21 (0,0)	3/21 (14,3)	19/21 (90,5)
Geringere Behandlungshäufigkeit	2/21 (9,5)	6/21 (28,6)	15/21 (71,4)
Geringere Auswirkungen auf andere Aktivitäten (Arbeit, Schule, Sport, soziale Interaktionen)	1/21 (4,8)	4/21 (19,0)	15/21 (71,4)
Geringere Auswirkungen auf Familienmitglieder und Freunde	0/21 (0,0)	1/21 (4,8)	18/21 (85,7)
Angst vor einer Blutung war geringer	5/21 (23,8)	11/21 (52,4)	17/21 (81,0)
Höhere Lebensqualität (im Allgemeinen)	0/21 (0,0)	5/21 (23,8)	21/21 (100,0)
Es war einfacher, jede vom Arzt empfohlene Dosis einzunehmen	0/21 (0,0)	0/21 (0,0)	14/21 (66,7)
Fühlte mich "normaler"	1/21 (4,8)	2/21 (9,5)	17/21 (81,0)
<sup>a</sup> Die nutzenbewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp.			
<b>Abkürzungen:</b> IV: intravenös, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SC: subkutan; <b>Quelle:</b> 0			

Die Ergebnisse zur Therapiepräferenz der Erziehungsberechtigten von Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp im Alter von maximal 18 Jahren zeigen ebenfalls, dass eine subkutane Therapie gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugt wird. Als zentraler Grund zur Begründung dieser Behandlungspräferenz wird auch hier die vereinfachte Verabreichung der subkutanen Darreichungsform genannt.



**4.3.2.3.3.8 Verträglichkeit – weitere Untersuchungen**

Tabelle 4-59: Operationalisierung von „Verträglichkeit“ – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung										
HAVEN 6 (BO41423)	<p><b>Definition und Instrument:</b></p> <p>Ein UE bezeichnet jegliches nachteilige oder nicht beabsichtigte Ereignis bei einem Patienten, dem ein Arzneimittel verabreicht wurde, unabhängig von einem kausalen Zusammenhang mit der Behandlung. Sie wurden durch den Prüfarzt über den elektronischen Prüfbogen (eCRF = Electronic case report form) dokumentiert.</p> <p>Abnormale Laborwerte wurden nicht eigens als UE erhoben, sofern keiner der folgenden Punkte zutraf: der Laborwert führte zum Therapieabbruch, zu einer Verzögerung der Medikationsgabe, einer Dosisanpassung oder einer therapeutischen Intervention oder wurde vom Prüfarzt als klinisch signifikant eingestuft.</p> <p>Ereignisse, die eindeutig mit dem erwarteten Muster der Grunderkrankung übereinstimmen und nicht auf eine unerwartete Verschlechterung der Schwere oder Häufigkeit hinweisen, sollten nicht als unerwünschte Ereignisse erfasst werden und wurden als Wirksamkeitsparameter berücksichtigt.</p> <p>Bestehende Erkrankungen, die sich während der Studie verschlechterten (z.B. in Frequenz, Schweregrad oder Charakter), wurden als UE dokumentiert.</p> <p>Sämtliche UE wurden bis zu ihrer Rückbildung zum Ausgangswert, bis sie der Prüfarzt als stabil bewertete, der Patient nicht mehr nachbeobachtet werden konnte oder von seinem Einverständnis zurücktrat, nachverfolgt. Dabei umfasst Rückbildung die vollständige Rückbildung (recovered/resolved) und die Rückbildung mit Residuen (recovered/resolved with sequelae).</p> <p><b>Generelle Verträglichkeit</b></p> <p><b>Patienten mit unerwünschten Ereignissen (UE)</b></p> <p>Wörtliche Beschreibungen (Verbatim) des Prüfarztes wurden gemäß MedDRA, Version 24.1 kodiert. Der Schweregrad aller UE wurde entsprechend der Vorgaben der WHO Toxizitätsgrad Skala, eingeordnet. UE, die nicht spezifisch in der WHO Toxizitätsgrad Skala gelistet waren, wurden folgendermaßen eingeordnet:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>WHO-Schweregrad</th> <th>Beschreibung</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Schweregrad 1 (mild)</td> <td>vorübergehende oder milde Beschwerden (&lt; 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> <p><b>Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE)</b></p> <p>Als SUE wurde jedes UE gewertet, welches mindestens eines der folgenden Kriterien für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse erfüllte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• tödlich</li> <li>• lebensbedrohlich</li> <li>• einen Krankenhausaufenthalt oder eine Verlängerung des Krankenhausaufenthaltes erfordernd</li> <li>• zu andauernder oder signifikanter Behinderung/Unfähigkeit führend</li> </ul>	WHO-Schweregrad	Beschreibung	Schweregrad 1 (mild)	vorübergehende oder milde 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 milde 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										

- eine kongenitale Anomalie bzw. einen Geburtsfehler nach sich ziehend
- medizinisch bedeutsam nach Beurteilung des Studienarztes oder eine Intervention erforderlich, um eines der oben genannten Ereignisse zu verhindern

#### **Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten**

Für den Endpunkt „Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ wurden alle Behandlungsabbrüche der Studienmedikation erfasst, die aufgrund eines UE erfolgten, unabhängig davon, ob vom Prüfarzt ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation berichtet wurde.

#### **Spezifische Verträglichkeit**

##### **Patienten mit UE von besonderem Interesse (AESI: 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 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. UE aus der Datenbank wurden durch Standardized MedDRA Query (SMQ) und Sponsor-definierte Adverse Event Group Term (AEGT) den einzelnen AESI zugeordnet. Die Operationalisierung auf Ebene der zugehörigen PTs findet sich in 0.

Im Folgenden wird die Operationalisierung der AESI auf Ebene der SMQ und AEGT tabellarisch aufgeführt:

<b>AESI gemäß Studienprotokoll</b>	<b>Definition/Erhebung</b>
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Category A: Roche standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat A (narrow)</li> <li>• Category B: Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat B (upper Airway/Respiratory)</li> <li>• Category C: Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat C (angioedema/Urticaria)</li> <li>• Category D: Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat D (Cardiovascular/Hypotension)</li> <li>• Category E: Roche Standard AEGT: anaphylactic reactions Sampsons-30 Jun 2010-cat E (Gastrointestinal)</li> </ul> <p>A case qualifying for anaphylaxis must include either:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>a term from Category A</li> <li>a term from Category B AND a term from Category C and the onset date of these AEs is within <math>\leq 2</math> days from each other</li> <li>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 <math>\leq 2</math> days from each other</li> <li>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 <math>\leq 2</math> days from each other</li> </ol>
Thromboembolische Ereignisse	SMQ: Embolic and thrombotic events [20000081] wide excluding all terms found in AEGT Avastin Thrombotic Microangiopathy
Thrombotische Mikroangiopathie	Roche Standard AEGT: Avastin Thrombotic Microangiopathy
<b>Abkürzungen:</b> AEGT: Adverse Event Grouped Terms; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Affairs; SMQ: Standardized MedDRA Query	

**Erhebungszeitraum:**

Unerwünschte Ereignisse wurden routinemäßig bei jedem Patientenkontakt im eCRF erfasst. Nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung, jedoch vor der ersten Gabe der Studienmedikation, wurden nur SUE gemeldet, die durch eine im Protokoll angegebene Intervention verursacht wurden. Für die Auswertung der gesamten Studiendauer wurden UE berücksichtigt, die auftraten bis der Patient seine letzte Studienvisite beendet hatte. Die letzte Studienvisite war dabei definiert als die letzte durchgeführte Visite nachdem der Patient mindestens eine 52-wöchige Emicizumab-Behandlung innerhalb der Studie abgeschlossen hat und entweder auf kommerzielles Emicizumab umgestellt wurde oder weiteres Emicizumab gemäß Roche-Richtlinie über den weiteren Erhalt/Zugang zu Prüfpräparaten erhalten hat ODER die 24-wöchige Safety-Nachbeobachtung nach Absetzen von Emicizumab abgeschlossen hat ODER seine Einwilligung wiederrief ODER nicht mehr nachverfolgt werden konnte (Lost-to-Follow-up).

SUE mit Bezug auf die in der Behandlungsphase verabreichte Studienmedikation und Todesfälle wurden auch jenseits der 24 Wochen durch den Sponsor dokumentiert.

**Analysepopulation:**

Die nutzenbewertungsrelevante Sicherheitspopulation, die für die Analyse der Verträglichkeit verwendet wird, umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis der Studienmedikation erhalten haben.

**Statistische Auswertung:**

Bei Zusammenfassungen der UE-Inzidenzen werden Patienten, bei denen dasselbe Ereignis mehrmals aufgetreten ist, bei der Berechnung der Ereignishäufigkeit im höchst gemeldeten Grad einmal gezählt. Die folgenden UE-Kategorien werden untersucht:

- Jegliche UE
- UE Grad 1
- UE Grad 2
- UE Grad 3
- UE Grad  $\geq 3$
- UE Grad 4
- Schwerwiegende UE (SUE)
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten

Zusätzlich werden UE von besonderem Interesse (Adverse Events of Special Interest, AESI) analysiert.

**In 0 werden folgende Analysen dargestellt:**

- UE jeden Grades und schwerwiegende UE nach SOC/PT und AESI.
- UE, schwere UE und SUE ohne erkrankungsbezogene Ereignisse.

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

Tabelle 4-60: Verzerrungsaspekte für „Verträglichkeit“ aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
HAVEN 6 (BO41423) – (nicht schwere/nicht schwerwiegende) UE, AESI, UE, die zu Behandlungsabbruch führten	niedrig	nein	ja	ja	ja	hoch
HAVEN 6 (BO41423) – UE vom WHO Toxizitätsgrad 3, 4, $\geq 3$ , SUE	niedrig	nein	ja	ja	Ja	niedrig

Die UE werden durch den Prüfarzt mit Kenntnis der Studienbehandlung erhoben. Eine Beeinflussung der Studienergebnisse zur Verträglichkeit durch Kenntnis der Studienbehandlung erscheint aufgrund der subjektiven Komponente hinsichtlich der Beurteilung des Schweregrades oder des Zusammenhangs mit der Behandlung prinzipiell für nicht schwere/nicht schwerwiegende UE möglich. Für UE Grad  $\geq 3$  definiert nach WHO Toxizitätsgrad und SUE existieren klar definierte, objektiv beurteilbare Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser UE ermöglichen. Für Endpunkte ohne entsprechende objektive Kriterien (UE, AESI, UE, die Behandlungsabbruch führten) ist dies nicht gegeben, sodass hier eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann.

Insgesamt wird das Verzerrungspotenzial für (nicht schwere/nicht schwerwiegende) UE, AESI, UE, die zu Behandlungsabbruch führten als hoch bzw. für UE Grad 3, 4,  $\geq 3$  und SUE als niedrig bewertet.

*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.*

**Generelle Verträglichkeit**

Tabelle 4-61: Generelle Verträglichkeit unter Berücksichtigung erkrankungsbezogener Ereignisse aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

	<b>Emicizumab-Prophylaxe</b>
	<b>Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A<sup>a</sup> N = 51</b>
<b>Endpunkt</b>	<b>Patienten mit Ereignis n/N (%)</b>
Patienten mit UE	42/51 (82,4)
Patienten mit UE Grad 1	25/51 (49,0)
Patienten mit UE Grad 2	14/51 (27,5)
Patienten mit UE $\geq$ 3	3/51 (5,9)
Patienten mit UE Grad 3	2/51 (3,9)
Patienten mit UE Grad 4	1/51 (2,0)
Patienten mit SUE	6/51 (11,8)
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0/51 (0,0) <sup>b</sup>
Patienten mit UE, die zum Tode führten	0/51 (0,0) <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Die nutzenbewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp.  
<sup>b</sup> Es wurden keine Todesfälle, keine UEs, die zum Behandlungsabbruch führten und keine UEs, die zum Tode führten, gemeldet (s. CSR Kapitel 5.1.1.1 (2))

**Abkürzungen:** n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis; **Quelle:** 0

Im Verlauf der HAVEN 6 wurden für die nutzenbewertungsrelevante Population UE jeglichen Grades bei 42 (82,4 %) Patienten unter Emicizumab-Prophylaxe dokumentiert. Die in der Fachinformation genannten häufigsten Nebenwirkungen von Emicizumab, welche Reaktionen an der Injektionsstelle, Arthralgie und Kopfschmerzen umfassen, traten in der im Dossier zum Vergleich herangezogenen nutzenbewertungsrelevanten Studienpopulation, mit jeweils 8 (15,7 %) Patienten auf (3).

Während des Studienverlaufs wurden bei insgesamt 9 Patienten (17,6 %) keine UE dokumentiert. UE des Grades 1 traten bei 25 Patienten (49 %) auf und bei 14 Patienten (27,5 %) war der höchste Grad aufgetretener UE Grad 2. Nur bei 2 Patienten (3,9 %) wurden UE des Grades 3 und für einen einzigen Patienten (1,4 %) UE des Grades 4 dokumentiert. Alle UE von Grad  $\geq$  3 hatten sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts vollständig zurückgebildet.

Unter Emicizumab-Prophylaxe wurden bei 6 (11,8 %) Patienten insgesamt 8 SUE dokumentiert, die sich in Bezug auf ihren Schweregrad auf 4 Grad 2, 3 Grad 3 und ein Grad 4 SUE verteilen. Bei allen SUE handelte es sich auf PT-Ebene um Einzelfälle, die sich innerhalb der Studie vollständig zurückbildeten und vom Studienarzt als nicht im kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wurden (2).

Im Laufe der Studie wurden weder Todesfälle, Therapieabbrüche oder Dosismodifikationen aufgrund eines UE jeglichen Grades berichtet (2).

### Spezifische Verträglichkeit

Tabelle 4-62: Ergebnisse für unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) aus weiteren Untersuchungen mit Emicizumab

	Emicizumab-Prophylaxe
	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A <sup>a</sup> N = 51
Endpunkt	Patienten mit Ereignis n/N (%)
Hypersensitivität oder anaphylaktische/ anaphylaktoide Reaktionen	0/51 (0,0)
Thromboembolische Ereignisse	0/51 (0,0)
Thrombotische Mikroangiopathie	0/51 (0,0)

<sup>a</sup> Die nutzenbewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp.  
**Abkürzungen:** n: Anzahl der Patienten mit Ereignis; N: Anzahl der Patienten in der Studie; **Quelle:** 0

Im Verlauf der HAVEN 6 wurde für die nutzenbewertungsrelevante Population kein UE von besonderem Interesse dokumentiert.

### Fazit Verträglichkeit

Insgesamt weist die Routineprophylaxe mit Emicizumab bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper ein günstiges Verträglichkeitsprofil auf. Der Großteil der aufgetretenen Ereignisse war milden Grades und im klinischen Alltag gut behandelbar. Es traten keine Todesfälle auf und es kam zu keinen dauerhaften Schädigungen. Dies lässt sich vor allem aus der hohen Reversibilität der dokumentierten Ereignisse sowie dem Ausbleiben von durch UE ausgelösten Dosismodifikationen und Therapieabbrüchen innerhalb der Studie ableiten.

#### 4.3.2.3.9 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 HAVEN 6 wird auf die Darstellung von Subgruppenanalysen verzichtet, da in einarmigen Studien Interaktionstests, um mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen festzustellen, nicht möglich sind.

#### 4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

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

Tabelle 4-63: Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Studie	Datenquelle			
	Studienbericht	Studienprotokolle und SAP	Studienregister-eintrag	Publikation
HAVEN 6 (BO41423)	Studienbericht (2)	Studienprotokoll: (31) SAP: (37)	Clinicaltrials.gov (27) EU-CTR (28) WHO ICTRP (29)	-

## 4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

### 4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

*Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.*

#### **Evidenzstufe**

Die Ergebnisse zu den im Dossier berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkten wurden der einarmigen interventionellen Studie HAVEN 6 entnommen. Bei der berücksichtigten Studie per se handelt es sich gemäß den Vorgaben der VerFO des G-BA um den Evidenzgrad IV: „Fallserien und andere nicht vergleichende Studien“ (1). Dieser Evidenzgrad bezieht sich dabei auf die Studie HAVEN 6 gesamthaft und damit auch auf die nutzenbewertungsrelevante Population aus dieser Studie, welche den Ergebnissen zugrunde lag.

#### **Studienqualität**

Bei der im vorliegenden Dossier berücksichtigten Studie handelt es sich um eine einarmige interventionelle Studie. Innerhalb dieser Evidenzkategorie gibt es ergänzende Kriterien, die für eine abschließende Einordnung der Studienqualität heranzuziehen sind. Die Bewertung der eingeschlossenen Studie und einzelner Endpunkte erfolgte daher unter Anwendung der nachfolgenden Kriterien zur Beurteilung der Qualität von nicht vergleichenden Studien.

Auf Studienebene sind dies die vier folgenden Kriterien:

1. Konsekutiver Patienteneinschluss
2. A priori definiertes Studienziel
3. Adäquates statistisches Design
4. Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten

Auf Endpunktebene sind dies die folgenden zwei Kriterien, wobei die Kriterien für die qualitativ hochwertige Studie Voraussetzung sind:

5. Belastbarkeit der Endpunkte in Phase II Studien
6. Independent Review Committee (IRC)-Bewertung bei Endpunkten mit subjektiver Komponente

Alle genannten Kriterien werden im Folgenden genauer untersucht:

#### **(ad 1) Konsekutiver Patienteneinschluss**

Der konsekutive Patienteneinschluss ist nicht direkt nachweisbar. Wichtige Aspekte dafür sind:

- Ein vergleichbarer und nicht zu hoher Anteil an nicht eingeschlossenen Patienten nach dem Screening über den Studienarm hinweg.
- Nur wenige Screening-Failures



- Die Multizentrität einer Studie
- Der zeitgleiche Patienteneinschluss durch die Studienzentren

Die Studie HAVEN 6 wurde als klinische und nicht als Beobachtungsstudie aufgesetzt. Im Screening als geeignet eingestufte und zur Teilnahme bereite Patienten wurden anschließend in die Studie eingeschlossen. Die Behandlung war klar beschrieben. Eine Randomisierung erfolgte nicht. Aus dem Design ist abzuleiten, dass die Patienten konsekutiv eingeschlossen wurden, um unter anderem einen raschen Einschluss bis zur geplanten Stichprobengröße (und Zusammensetzung) zu gewährleisten.

#### **(ad 2) A priori definiertes Studienziel, (ad 3) Adäquates statistisches Design und (ad 4) Durchgängiges Behandlungsschema und fixe Studienvisiten**

Die Studie HAVEN 6 weist ein präspezifiziertes Studienziel auf, welches im Protokoll beschrieben ist (31). Weiter wurden ebenfalls die Studienvisiten, das Behandlungsschema und weitere Studienaspekte beschrieben und gemäß GCP (Good Clinical Practice) geregelt.

Im Studienbericht (CSR) weist der pharmazeutische Unternehmer auf die ICH E-6 Guidelines for Good Clinical Practice hin, die zur Sicherstellung der Datenqualität in klinischen Studien Standardarbeitsanweisungen empfiehlt (38).

Sowohl FDA als auch EMA haben das Studiendesign der Studie HAVEN 6 als adäquat bewertet.

#### **(ad 5) Belastbarkeit der Endpunkte in Phase III Studien und (ad 6) IRC-Bewertung bei Endpunkten mit bewertender Komponente**

In der Studie HAVEN 6 wurden die patientenrelevanten Endpunkte ABR aller Blutungsepisoden, ABR behandelter Blutungsepisoden, ABR von Gelenkblutungsepisoden, Gelenkstatus gemäß HJHS, Gesundheitsstatus gemäß EQ-5D-5L VAS, Beurteilung der körperlichen Aktivität, Präferenz von Therapieoptionen und Verträglichkeit untersucht.

Bei der einarmigen Studie HAVEN 6 ist zwischen stärker belastbaren und weniger belastbaren Endpunkten zu unterscheiden.

Als stärker belastbar gelten:

#### **Endpunkte ABR aller Blutungsepisoden, ABR behandelter Blutungsepisoden, ABR von Gelenkblutungsepisoden**

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.

### **Verträglichkeit**

Die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse erfolgte ab der ersten Emicizumab-Gabe bis 24 Wochen nach letzter Emicizumab-Gabe. Für  $UE \geq \text{Grad } 3$  und SUE existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung dieser unerwünschten Ereignisse ermöglichen. Somit führt hier das offene Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials und wird für  $UE \geq \text{Grad } 3$  und SUE als niedrig eingestuft.

Auch im einarmigen Studiendesign ist die Verträglichkeit per se patientenrelevant und belastbar interpretierbar.

### **Fazit**

Für die Ableitung des Zusatznutzens wurden mit den ABR-Endpunkten und den Verträglichkeitsendpunkten unmittelbar patientenrelevante Endpunkte ausgewählt, die auch in der einarmigen Studie belastbar interpretiert werden können.

#### **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.*

Die Hämophilie A ist eine seltene Erkrankung des Gerinnungssystems, die aufgrund einer eingeschränkten Blutgerinnung zu einer lebenslang erhöhten Blutungsneigung mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität führt. Sie ist durch das Fehlen, eine gestörte Bildung oder eine inadäquate Funktionsfähigkeit des plasmatischen FVIII charakterisiert (39). Emicizumab ist ein bispezifischer monoklonaler Antikörper, der in der Gerinnungskaskade den bestehenden FVIII-Mangel kompensiert, ohne selbst eine FVIII ähnliche Proteinstruktur aufzuweisen (40). Die bisherigen Anwendungsgebiete von Emicizumab umfassten den Einsatz als Routineprophylaxe bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern und bei schwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper (15, 16). Dieses Nutzendossier bezieht sich auf Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper, bei denen eine Routineprophylaxe erforderlich ist.

Evidenzgrundlage bildet die HAVEN 6 (BO41423), eine einarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Emicizumab bei Patienten aller Altersgruppen mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper. In diesem Dossier dargestellt wird ausschließlich die nutzenbewertungsrelevante Population dieser Studie, bestehend aus Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp.

Tabelle 4-64: Ergebnisse HAVEN 6

	Emicizumab-Prophylaxe		
	Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A <sup>a</sup> N = 51		
<b>Morbidität – Behandelte Blutungsepisoden (Primärer Endpunkt)</b>			
ABR [95 % KI]	0,9 [0,50; 1,78]		
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	35/51 (68,6)		
<b>Morbidität – Gelenkblutungsepisoden</b>			
ABR	0,2 [0,07; 0,71]		
Patienten mit null Blutungen, n/N (%)	46/51 (90,2)		
<b>Morbidität – Gelenkstatus (HJHS) Mittelwert (SD)</b>			
Baseline	7,00 (9,71)		
Änderungen Woche 49 gegenüber Baseline	-0,96 (2,65)		
<b>Morbidität – Körperliche Aktivität (Mittlere tägliche Schrittzahl) Mittelwert (SD)</b>			
Baseline	6758,1 (2570,1)		
Änderungen Woche 49 gegenüber Baseline	1155,8 (2509,0)		
<b>Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)</b>			
<b>Welche Behandlung wird bevorzugt? n/N (%)</b>			
	SC	IV	Keine Präferenz

Woche 17	35/35 (100)	0/35 (0,0)	0/35 (0,0)
<b>Generelle Verträglichkeit</b> Patienten mit Ereignis n/N (%)			
Patienten mit UE	42/51 (82,4)		
Patienten mit UE $\geq$ 3	3/51 (5,9)		
Patienten mit SUE	6/51 (11,8)		
Patienten mit UE, die zum Behandlungsabbruch führten	0/51 (0,0) <sup>b</sup>		
Patienten mit UE, die zum Tode führten	0/51 (0,0) <sup>b</sup>		
<sup>a</sup> Die nutzenbewertungsrelevante Population umfasst ausschließlich Patienten mit schwerem Blutungsphänotyp. <sup>b</sup> Es wurden keine Todesfälle, keine UEs, die zum Behandlungsabbruch führten und keine UEs, die zum Tode führten, gemeldet (s. CSR Kapitel 5.1.1.1 (2)) <b>Abkürzungen:</b> ABR: Annualisierte Blutungsrate, IV: intravenös, KI: Konfidenzintervall, n: Anzahl der Patienten mit Ereignis, N: Anzahl der Patienten in der Studie, SC: subkutan, SD: Standardabweichung, SUE: schwerwiegendes UE, UE: unerwünschtes Ereignis			

## Morbidität

Die Emicizumab-Prophylaxe zeigte bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie mit schwerem Blutungsphänotyp eine niedrige annualisierte Rate behandelter Blutungen mit einem Median von 0,9. Zwei Drittel der Gesamtpopulation wiesen nach 49 Wochen keine behandlungsbedürftigen Blutungen auf. Die annualisierte Rate behandlungsbedürftiger Gelenkblutungen lag im Median bei 0,2. 90 % der Patienten wiesen keine Gelenkblutungen auf. Die anhand der HJHS-Gesamtpunktzahl bewertete Gelenkgesundheit lag zu Baseline und zu Woche 49 auf einem vergleichbaren Niveau. Gleichzeitig nahm die körperliche Aktivität in diesem Zeitraum in diskretem Maße zu.

## Verträglichkeit

Das gute Sicherheitsprofil von Emicizumab wird durch die Ergebnisse der für dieses Nutzendossier relevanten Population aus der HAVEN 6 bestätigt. Es traten wenige UE  $\geq$  3 und SUE sowie keine Behandlungsabbrüche und Todesfälle auf. Alle UE von Grad  $\geq$  3 hatten sich zum Zeitpunkt des Datenschnitts vollständig zurückgebildet. Bei allen SUE handelte es sich auf PT-Ebene um Einzelfälle, die sich innerhalb der Beobachtungszeit vollständig zurückbildeten und vom Studienarzt als in keinem kausalen Zusammenhang mit dem Studienmedikament stehend bewertet wurden.

## Präferenz von Therapieoptionen (Emi-Pref)

Die Ergebnisse zur Therapiepräferenz der Patienten zeigte deutlich auf, dass eine subkutane Therapie gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugt wird. Als zentraler Grund für diese Behandlungspräferenz wurde hierbei die vereinfachte Verabreichung durch die subkutane Darreichungsform und damit verbundene Vorteile wie eine kürzere Applikationszeit und eine geringere Behandlungshäufigkeit genannt.

## Einordnung der Ergebnisse

Die HAVEN 6 ergänzt die bereits zu Emicizumab vorliegende Evidenz um Daten zu Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII Hemmkörper, bei denen aufgrund

ihres Blutungsphänotyps eine Routineprophylaxe erforderlich ist. Die nutzenbewertungsrelevante Population besteht hierbei ausschließlich aus den Patienten, die zum Studieneinschluss eine mittelschwere Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp aufwiesen. Ein RCT liegt nicht vor. Ein indirekter Vergleich gegenüber der ZVT ist aufgrund fehlender Vergleichsdaten nicht möglich.

Aus den Patientencharakteristika der in die HAVEN 6 eingeschlossenen Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp geht hervor, dass der Median anamnestisch berichteter Blutungen in den letzten 24 Wochen vor Studieneinschluss bei 2,0 lag, obwohl ca. 50 % der Patienten bereits vor Rekrutierung mit einer Routineprophylaxe behandelt wurden (s. Tabelle 4-34). Dies entspricht nicht dem Therapieziel der Hämophilie A, bei dem durch die Verhinderung von Blutungen Komplikationen und Folgeschäden (z.B. das Risiko zur Entstehung einer hämophilen Arthropathie) minimiert werden sollen (10, 11). Unter Therapie mit Emicizumab im Rahmen der HAVEN 6 zeigt sich eine geringe ABR behandlungsbedürftiger Blutungsereignisse der nutzenbewertungsrelevanten Patientenpopulation von 0,9. Zwei Drittel der nutzenbewertungsrelevanten Population wiesen nach 49 Wochen keine Blutungen und 90 % keine Gelenkblutungen auf. Die Ergebnisse zur Population der Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A werden durch die Ergebnisse der Gesamtpopulation der HAVEN 6 bestätigt (2).

Diese Daten stellen erstmalig klinische Studiendaten einer Routineprophylaxe bei Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp dar. Es liegen keine derartigen Daten zu einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten bei Patienten der nutzenbewertungsrelevanten Population vor. Daher ist kein direkter oder indirekter Vergleich möglich. Für den Patienten stellt sich unter Routineprophylaxe mit Emicizumab ein geringes Auftreten von Blutungsereignissen in Relation zur klinischen Situation bei Studienbeginn ein. Dies reduziert das Risiko einer möglichen späteren Entwicklung einer hämophilen Arthropathie. Aus den Ergebnissen geht hervor, dass Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp in hohem Maße von einer durch Emicizumab reduzierten ABR profitieren. Real World Daten aus dem deutschen Versorgungskontext zur Wirksamkeit einer Routineprophylaxe mit FVIII-Präparaten zeigen eine ähnliche ABR wie diese unter Emicizumab im vorliegenden Dossier demonstriert wurden (41).

### **Zusammenfassung**

Zur Ableitung eines Zusatznutzens werden die Ergebnisse der nutzenbewertungsrelevanten Population der HAVEN 6 betrachtet. Es handelt sich um eine einarmige Studie, daher liegen keine direkt vergleichenden Daten vor.

Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A mit schwerem Blutungsphänotyp profitieren von einer durch Emicizumab auf niedrigem Niveau stabilisierten ABR. Emicizumab weist per se weitere vorteilhafte Eigenschaften auf (fehlendes Risiko zur Entwicklung von FVIII-Hemmkörpern, lange Halbwertszeit zur Verhinderung von Talspiegeln, subkutan zu applizierende Darreichungsform). Gleichzeitig weist Emicizumab ein gutes Verträglichkeitsprofil auf. Das Präferenzverhalten der Patienten zeigt deutlich, dass eine

subkutane Therapie gegenüber einer intravenösen Darreichungsform bevorzugt wird, da sich die Patienten im Alltag weniger eingeschränkt fühlen.

Durch die genannten Vorteile ergibt sich für alle mit Emicizumab behandelten Patienten im Anwendungsgebiet ein **nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**. Die Ergebnissicherheit wird der Kategorie „**Anhaltspunkt**“ zugeordnet.

#### 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 4-65: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (hereditärer FVIII-Mangel, FVIII $\geq 1$ % und $\leq 5$ %) mit schwerem Blutungsphänotyp ohne FVIII-Hemmkörper	Nicht-quantifizierbarer Zusatznutzen

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

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

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

Nicht zutreffend.

##### 4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

*Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.*

Bei der HAVEN 6 (BO41423) handelt es sich um die Zulassungstudie, eine einarmige, offene, multizentrische Phase III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Emicizumab bei Patienten aller Altersgruppen mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten**

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

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005<sup>17</sup>, Molenberghs 2010<sup>18</sup>). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006<sup>19</sup>) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006<sup>20</sup>) soll ausreichend begründet

---

<sup>17</sup> Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

<sup>18</sup> Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

<sup>19</sup> Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

<sup>20</sup> Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

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

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

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

Nicht zutreffend.

#### **4.6 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. G-BA. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses: in der Fassung vom 18. Dezember 2008, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009, in Kraft getreten am 1. April 2009, zuletzt geändert durch den Beschluss vom 18. August 2022, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 14.12.2022 B4, in Kraft getreten am 15. Dezember 2022; 2022.
2. Roche. Primary Clinical Study Report. HAVEN 6 (BO41423). A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors.; 2022.
3. Roche. Fachinformation Hemlibra®: Stand: Januar 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/021961> [aufgerufen am: 13.02.2023].
4. Roche. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Hämophilie A): 2018-04-01-D-348; 1.4.2018.



5. Roche. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörpern): 2019-03-15-D-426; 15.3.2019.
6. G-BA. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2015-B-185: Emicizumab zur Routineprophylaxe zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A: 2015-B-185; 16.3.2016.
7. EMA. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products: EMA/CHMP/BPWP/144533/2009 rev. 2. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-recombinant-human-plasma-derived-factor-viii-products-revision-2_en.pdf) [aufgerufen am: 09.02.2022].
8. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 6.1 vom 24.01.2022; 2022.
9. IQWiG. Therapie von Hämophilie-Patienten: Rapid Report, A13-07, Version 1.0, Stand 28.05.2015; 28.5.2015.
10. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 - in der vom Vorstand der Bundesärztekammer auf Empfehlung des Wissenschaftlichen Beirats am 21.08.2020 beschlossenen Fassung.; 2020.
11. Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW et al. WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia*; 26 Suppl 6:1–158, 2020. doi: 10.1111/hae.14046.
12. Gualtierotti R, Solimeno LP, Peyvandi F. Hemophilic arthropathy: Current knowledge and future perspectives. *J Thromb Haemost*; 19(9):2112–21, 2021. doi: 10.1111/jth.15444.
13. Nacca CR, Harris AP, Tuttle JR. Hemophilic Arthropathy. *Orthopedics*; 40(6):e940-e946, 2017. doi: 10.3928/01477447-20170619-05.
14. Di Minno MND, Ambrosino P, Franchini M, Coppola A, Di Minno G. Arthropathy in patients with moderate hemophilia a: A systematic review of the literature. *Semin Thromb Hemost*; 39(7):723–31, 2013. doi: 10.1055/s-0033-1354422.
15. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (Hämophilie A) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Vorgangsnummer 2018-04-01-D-348: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de); 2018.
16. G-BA. Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Faktor-VIII-Hemmkörpern) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Vorgangsnummer 2019-03-15-D-426: [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de); 2019.
17. Blobel CP, Haxaire C, Kalliolias GD, DiCarlo E, Salmon J, Srivastava A. Blood-induced arthropathy in hemophilia: Mechanisms and heterogeneity. *Semin Thromb Hemost*; 41(8):832–7, 2015. doi: 10.1055/s-0035-1564445.

18. Prasetyo M, Moniqa R, Tulaar A, Prihartono J, Setiawan SI. Correlation between Hemophilia Early Arthropathy Detection with Ultrasound (HEAD-US) score and Hemophilia Joint Health Score (HJHS) in patients with hemophilic arthropathy. *PLoS One*; 16(4):e0248952, 2021. doi: 10.1371/journal.pone.0248952.
19. St-Louis J, Abad A, Funk S, Tilak M, Classey S, Zourikian N et al. The Hemophilia Joint Health Score version 2.1 Validation in Adult Patients Study: A multicenter international study. *Res Pract Thromb Haemost*; 6(2):e12690, 2022. doi: 10.1002/rth2.12690.
20. Kuijlaars IAR, Timmer MA, Kleijn P de, Pisters MF, Fischer K. Monitoring joint health in haemophilia: Factors associated with deterioration. *Haemophilia*; 23(6):934–40, 2017. doi: 10.1111/hae.13327.
21. Ribeiro T, Abad A, Feldman BM. Developing a new scoring scheme for the Hemophilia Joint Health Score 2.1. *Res Pract Thromb Haemost*; 3(3):405–11, 2019. doi: 10.1002/rth2.12212.
22. Staudenmayer J, He S, Hickey A, Sasaki J, Freedson P. Methods to estimate aspects of physical activity and sedentary behavior from high-frequency wrist accelerometer measurements. *J Appl Physiol* (1985); 119(4):396–403, 2015. doi: 10.1152/jappphysiol.00026.2015.
23. Kendall B, Bellovary B, Gothe NP. Validity of wearable activity monitors for tracking steps and estimating energy expenditure during a graded maximal treadmill test. *J Sports Sci*; 37(1):42–9, 2019. doi: 10.1080/02640414.2018.1481723.
24. Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bundes-Gesundheitssurvey: Körperliche Aktivität: Aktive Freizeitgestaltung in Deutschland; 2003.
25. Cimino E, Linari S, Malerba M, Halimeh S, Biondo F, Westfeld M. Patient preference and ease of use for different coagulation factor VIII reconstitution device scenarios: A cross-sectional survey in five European countries. *Patient Prefer Adherence*; 8:1713–20, 2014. doi: 10.2147/PPA.S64709.
26. 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*; 379(9):811–22, 2018. doi: 10.1056/NEJMoa1803550.
27. ClinicalTrials.gov (Roche). Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Participants With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors: NCT04158648, BO41423|2019-002179-32. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158648> [aufgerufen am: 09.01.2023].
28. EudraCT (Roche). Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB IN PATIENTS WITH MILD OR MODERATE HEMOPHILIA A WITHOUT FVIII INHIBITORS: 2019-002179-32, BO41423. URL: [https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract\\_number:2019-002179-32](https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32) [aufgerufen am: 09.01.2023].

29. International Clinical Trials Registry Platform (Roche). Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Participants With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors: NCT04158648. URL: <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04158648> [aufgerufen am: 09.01.2023].
30. Roche Pharma AG. Interim Clinical Study Report. HAVEN 6 (BO41423). A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors. I; 2021.
31. Roche. Study Protocol. HAVEN 6 (BO41423). A Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab with Mild or Moderate Hemophilia A Without Inhibitors: Version 3; 2020.
32. 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*; 12(11):1935–9, 2014. doi: 10.1111/jth.12672.
33. Feldman BM, Funk SM, Bergstrom B-M, Zourikian N, Hilliard P, van der Net J et al. Validation of a new pediatric joint scoring system from the international hemophilia prophylaxis study group: Validity of the hemophilia joint health score. *Arthritis Care Res (Hoboken)*; 63(2):223–30, 2011. doi: 10.1002/acr.20353.
34. Oppe M, Devlin NJ, van Hout B, Krabbe PFM, Charro F de. A program of methodological research to arrive at the new international EQ-5D-5L valuation protocol. *Value Health*; 17(4):445–53, 2014. doi: 10.1016/j.jval.2014.04.002.
35. van Hout B, Janssen MF, Feng Y-S, Kohlmann T, Busschbach J, Golicki D et al. Interim scoring for the EQ-5D-5L: mapping the EQ-5D-5L to EQ-5D-3L value sets. *Value Health*; 15(5):708–15, 2012. doi: 10.1016/j.jval.2012.02.008.
36. Pickard AS, Neary MP, Cella D. Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer. *Health Qual Life Outcomes*; 5:70, 2007. doi: 10.1186/1477-7525-5-70.
37. Roche Pharma AG. Statistical Analysis Plan. HAVEN 6 (BO41423); 2020.
38. European Medicines Agency. ICH: E 6 (R2): Guideline for good clinical practice - Step 5.
39. Peyvandi F, Garagiola I, Young G. The past and future of haemophilia: Diagnosis, treatments, and its complications. *The Lancet*; 388(10040):187–97, 2016. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01123-X.
40. Kitazawa T, Esaki K, Tachibana T, Ishii S, Soeda T, Muto A et al. Factor VIIIa-mimetic cofactor activity of a bispecific antibody to factors IX/IXa and X/Xa, emicizumab, depends on its ability to bridge the antigens. *Thromb Haemost*; 117(7):1348–57, 2017. doi: 10.1160/TH17-01-0030.
41. Johannes Oldenburg, Margareth C. Ozelo, Robert Klamroth, Benoît Guillet, Angela Huth-Kühne, Karin Kurnik, Kate Khair, Dimitrios A. Tsakiris. AHEAD International and German Studies: 6-Year Interim Effectiveness and Safety Outcomes in Patients With

Hemophilia A Receiving Antihemophilic Factor (Recombinant) in a Real-world Setting:  
Presented at the 13th Annual Congress of the European Association for Haemophilia and  
Allied Disorders (EAHAD); February 5–7, 2020; The Hague, Netherlands. P115; 2020.

**Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche**

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

<b>Datenbankname</b>	EMBASE	
<b>Suchoberfläche</b>	Ovid	
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016	
<b>Zeitsegment</b>	1974 to 2016 November 04	
<b>Suchfilter</b>	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle <sup>21</sup> ] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

<sup>21</sup> Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

**Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel**

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 - current	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(emicizumab)	455°
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)	27°
S6	all(hemlibra*)	26°
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	0°
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	279°
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	467°

<b>Datenbankname</b>	EMBASE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 - current	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(emicizumab)	1503
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)	119
S6	all(hemlibra*)	198
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	2
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	1402
S9	EMB.EXACT("emicizumab")	1461
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	1554

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The Cochrane Library: <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(emicizumab or RO5534262 or ACE910 or hemlibra)	84
#2	(emicizumab or RO5534262 or ACE910 or hemlibra) in Trials	82

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

<b>Datenbankname</b>	MEDLINE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1946 - current	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(emicizumab)	455°
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)	27°
S6	all(hemlibra*)	26°
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	0°
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	279°
S9	(s1 or s2 or s3 or s4 or s5 or s6 or s7 or s8)	467°

<b>Datenbankname</b>	EMBASE®	
<b>Suchoberfläche</b>	ProQuest® Dialog®	
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	1947 - current	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet.	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
S1	all(emicizumab)	1503
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)	119
S6	all(hemlibra*)	198
S7	all(RG6013 or RG p/0 6013)	2
S8	all(7NL2E3F6K3 or "1610943-06-0")	1402
S9	EMB.EXACT("emicizumab")	1461
S10	S9 OR S8 OR S7 OR S6 OR S5 OR S4 OR S3 OR S2 OR S1	1554

<b>Datenbankname</b>	Cochrane Central Register of Controlled Trials	
<b>Suchoberfläche</b>	The <a href="http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced">http://onlinelibrary.wiley.com/cochranelibrary/search/advanced</a>	Library:
<b>Datum der Suche</b>	02.01.2023	
<b>Zeitsegment</b>	Keine Einschränkung	
<b>Suchfilter</b>	Keine Suchfilter verwendet	
<b>#</b>	<b>Suchbegriffe</b>	<b>Ergebnis</b>
#1	(emicizumab or RO5534262 or ACE910 or hemlibra)	84
#2	(emicizumab or RO5534262 or ACE910 or hemlibra) in Trials	82



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

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

<b>Studienregister/ Studienergebnisdatenbank</b>	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>
<b>Datum der Suche</b>	07.11.2016
<b>Eingabeoberfläche</b>	Standard Search
<b>Suchstrategie</b>	linagliptin OR BI 1356
<b>Treffer</b>	169

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2022	
<b>Suchstrategie (Basic Search)</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>
1	emicizumab	40
2	RO5534262	13
3	RO-5534262	13
4	CH5534262	1
5	CH-5534262	1
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	40
9	ACE-910	40
10	hemlibra	28
11	RG-6013	7
12	RG6013	7

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

13	emicizumab OR RO5534262 OR RO-5534262 OR CH5534262 OR CH-5534262 OR ACE910 OR ACE-910 OR hemlibra OR RG-6013 OR RG6013	40°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2022	
<b>Suchstrategie (Basic Search)</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>
1	emicizumab	17
2	RO5534262	11
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	9
9	ACE-910	0
10	hemlibra	9
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910 OR hemlibra	17°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2022	
<b>Suchstrategie (Basic Search)</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>
1	emicizumab	71
2	RO5534262	20
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0

8	ACE910	21
9	ACE-910	0
10	hemlibra	25
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910 OR hemlibra	74°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

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

Nicht zutreffend

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

Nicht zutreffend

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

<b>Studienregister</b>	clinicaltrials.gov	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search">http://www.clinicaltrials.gov/ct2/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2022	
<b>Suchstrategie (Basic Search)</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>
1	emicizumab	40
2	RO5534262	13
3	RO-5534262	13
4	CH5534262	1
5	CH-5534262	1
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	40
9	ACE-910	40
10	hemlibra	28
11	RG-6013	7
12	RG6013	7

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

13	emicizumab OR RO5534262 OR RO-5534262 OR CH5534262 OR CH-5534262 OR ACE910 OR ACE-910 OR hemlibra OR RG-6013 OR RG6013	40°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister</b>	EU Clinical Trials Register (EU-CTR)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search</a>	
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2022	
<b>Suchstrategie (Basic Search)</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>
1	emicizumab	17
2	RO5534262	11
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0
8	ACE910	9
9	ACE-910	0
10	hemlibra	9
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910 OR hemlibra	17°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

<b>Studienregister</b>	International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)	
<b>Internetadresse</b>	<a href="http://apps.who.int/trialsearch/">http://apps.who.int/trialsearch/</a>	
<b>Datum der Suche</b>	27.12.2022	
<b>Suchstrategie (Basic Search)</b>		
<b>#</b>	<b>Suchbegriff(e)</b>	<b>Treffer</b>
1	emicizumab	71
2	RO5534262	20
3	RO-5534262	0
4	CH5534262	0
5	CH-5534262	0
6	hBS910	0
7	hBS-910	0

8	ACE910	21
9	ACE-910	0
10	hemlibra	25
11	RG-6013	0
12	RG6013	0
13	emicizumab OR RO5534262 OR ACE910 OR hemlibra	74°
° Es wurden nur die Ergebnisse für den Suchschritt 13 exportiert. Die anderen Suchschritte dienen nur der Abklärung der Suchbegriffe für die finale Strategie.		

**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**

#	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Barish J, Hajdenberg J. Severe bleeding after haemorrhoidal banding in a haemophilia patient treated with emicizumab. <i>Haemophilia</i> ; 27(4):e589-e590 2021. doi: 10.1111/hae.14346	A1
2.	Bush KA, Lucas TL, Haley KM, Thornburg CD. Initiation of emicizumab prophylaxis in an infant with haemophilia A and subdural haemorrhage. <i>Haemophilia</i> ; 26(6):e353-e355 2020. doi: 10.1111/hae.14133	A1
3.	Coluccia A, Marchesini E, Giuffrida AC, Rivolta GF, Ricca I, Zanon E et al. Addressing the impact of SARS-CoV-2 infection in persons with congenital bleeding disorders: The Italian MECCOVID-19 study. <i>Haemophilia</i> ; 27(4):e575-e578 2021. doi: 10.1111/hae.14331	A1
4.	Emicizumab prophylaxis in hemophilia A: High treatment adherence thanks to subcutaneous administration and infrequent injections. <i>Transfusion Medicine and Hemotherapy</i> ; 48(2):I–II 2021. doi: 10.1159/000516081	A7
5.	Hassan E, Lancashire J, Motwani J. Emicizumab in previously untreated and minimally treated infants. <i>Haemophilia</i> ; 28(2):e61-e63 2022. doi: 10.1111/hae.14485	A1
6.	Jonsson F, Schmitt C, Petry C, Mercier F, Frey N, Retout S. Exposure-Bleeding Count Modeling of Emicizumab for the Prophylaxis of Bleeding in Persons with Hemophilia A with/Without Inhibitors Against Factor VIII. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> ; 60(7):931–41 2021. doi: 10.1007/s40262-021-01006-0	A1
7.	Krumb E, Lambert C, Hermans C. Emicizumab dose capping in obese patients with Haemophilia A: Early outcomes at a single centre. <i>Haemophilia</i> ; 28(6):e245-e247 2022. doi: 10.1111/hae.14644	A7
8.	Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Schapiro J, Bashari D et al. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. <i>Haemophilia</i> ; 27(2):253–60 2021. doi: 10.1111/hae.14261	A1
9.	Sheridan C. Amgen's bispecific antibody puffs across finish line. <i>Nature biotechnology</i> ; 33(3):219–21 2015. doi: 10.1038/nbt0315-219	A1
10.	Weise M, Siegemund A, Böhme L, Grey D, Halbritter J, Petros S et al. Emicizumab treatment in chronic intermittent haemodialysis. <i>Haemophilia</i> ; 28(1):e20-e22 2022. doi: 10.1111/hae.14446	A1

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#	Publikation	Ausschlussgrund
1.	Arcudi S, Gualtierotti R, Marino S, Nicolò G, Biguzzi E, Ciavarella A et al. Real-world data on emicizumab prophylaxis in the Milan cohort. <i>Haemophilia</i> ; 28(5):e141-e144 2022. doi: 10.1111/hae.14630	A1
2.	Barish J, Hajdenberg J. Severe bleeding after haemorrhoidal banding in a haemophilia patient treated with emicizumab. <i>Haemophilia</i> ; 27(4):e589-e590 2021. doi: 10.1111/hae.14346	A1
3.	Bush KA, Lucas TL, Haley KM, Thornburg CD. Initiation of emicizumab prophylaxis in an infant with haemophilia A and subdural haemorrhage. <i>Haemophilia</i> ; 26(6):e353-e355 2020. doi: 10.1111/hae.14133	A1
4.	Coluccia A, Marchesini E, Giuffrida AC, Rivolta GF, Ricca I, Zanon E et al. Addressing the impact of SARS-CoV-2 infection in persons with congenital bleeding disorders: The Italian MECCOVID-19 study. <i>Haemophilia</i> ; 27(4):e575-e578 2021. doi: 10.1111/hae.14331	A1
5.	Emicizumab prophylaxis in hemophilia A: High treatment adherence thanks to subcutaneous administration and infrequent injections. <i>Transfusion Medicine and Hemotherapy</i> ; 48(2):I-II 2021. doi: 10.1159/000516081	A7
6.	Hassan E, Lancashire J, Motwani J. Emicizumab in previously untreated and minimally treated infants. <i>Haemophilia</i> ; 28(2):e61-e63 2022. doi: 10.1111/hae.14485	A1
7.	Hassan S, van Balen EC, Smit C, Mauser-Bunschoten EP, van Vulpen LFD, Eikenboom J et al. Health and treatment outcomes of patients with hemophilia in the Netherlands, 1972–2019. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> ; 19(10):2394–406 2021. doi: 10.1111/jth.15424	A5
8.	Jonsson F, Schmitt C, Petry C, Mercier F, Frey N, Retout S. Exposure-Bleeding Count Modeling of Emicizumab for the Prophylaxis of Bleeding in Persons with Hemophilia A with/Without Inhibitors Against Factor VIII. <i>Clinical Pharmacokinetics</i> ; 60(7):931–41 2021. doi: 10.1007/s40262-021-01006-0	A1
9.	Krumb E, Lambert C, Hermans C. Emicizumab dose capping in obese patients with Haemophilia A: Early outcomes at a single centre. <i>Haemophilia</i> ; 28(6):e245-e247 2022. doi: 10.1111/hae.14644	A7
10.	McCary I, Guelcher C, Kuhn J, Butler R, Massey G, Guerrera MF et al. Real-world use of emicizumab in patients with haemophilia A: Bleeding outcomes and surgical procedures. <i>Haemophilia</i> ; 26(4):631–6 2020. doi: 10.1111/hae.14005	A5
11.	Misgav M, Brutman-Barazani T, Budnik I, Avishai E, Schapiro J, Bashari D et al. Emicizumab prophylaxis in haemophilia patients older	A1



	than 50 years with cardiovascular risk factors: Real-world data. Haemophilia; 27(2):253–60 2021. doi: 10.1111/hae.14261	
12.	Sheridan C. Amgen's bispecific antibody puffs across finish line. Nature biotechnology; 33(3):219–21 2015. doi: 10.1038/nbt0315-219	A1
13.	Shima M, Takedani H, Kitsukawa K, Taki M, Ishiguro A, Nagao A et al. AOZORA: long-term safety and joint health in paediatric persons with haemophilia A without factor VIII inhibitors receiving emicizumab - protocol for a multicentre, open-label, phase IV clinical study. BMJ Open; 12(6):e059667 2022. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059667	A1
14.	Weise M, Siegemund A, Böhme L, Grey D, Halbritter J, Petros S et al. Emicizumab treatment in chronic intermittent haemodialysis. Haemophilia; 28(1):e20-e22 2022. doi: 10.1111/hae.14446	A1

#### Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

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

#### Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

#	Studiennummer	Studientitel, Zugriffsdatum, URL	Ausschlußgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT04647227	ClinicalTrials.gov: American Thrombosis and Hemostasis Network LFB USA, Inc. SEVENFACT® for Bleeding Events in Hemophilia With Inhibitors: NCT04647227, ATHN 16. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647227</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
2.	NCT04398628	ClinicalTrials.gov: American Thrombosis and Hemostasis Network Pfizer Hemophilia of Georgia, Inc. Genentech, Inc. ATHN Transcends: A Natural History Study of Non-Neoplastic Hematologic Disorders: NCT04398628, ATHN Transcends. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398628</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
3.	NCT04323098	ClinicalTrials.gov: BioMarin Pharmaceutical. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec, With Prophylactic Steroids in Hemophilia A: NCT04323098, BMN 270-303 2018-004616-21. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323098</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
4.	NCT05500807	ClinicalTrials.gov: Bleeding and Clotting Disorders Institute Peoria, Illinois Genentech, Inc. Emicizumab for Severe Von Willebrand Disease (VWD) and VWD/Hemophilia A: NCT05500807, BCDI-XII. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05500807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05500807</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
5.	NCT04621916	ClinicalTrials.gov: Children's Hospital Los Angeles Grifols Biologicals, LLC. Preventing Inhibitor Recurrence Indefinitely: NCT04621916, CHLA-20-00189. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621916</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A3
6.	NCT04205175	ClinicalTrials.gov: Children's Hospital Los Angeles Takeda. A Study to Evaluate the Safest Dose Range for FEIBA in	A1

		Hemophilia A Patients With Inhibitors on Emicizumab: NCT04205175, 19 00367. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205175</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
7.	NCT05279924	ClinicalTrials.gov: Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Outcomes of Prophylaxis With Emicizumab in Children With Severe Hemophilia A in Ivory Coast: NCT05279924, 001-22/MSHPCMU/CNESVS-km. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05279924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05279924</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
8.	NCT04030052	ClinicalTrials.gov: Emory University Genentech, Inc. Emicizumab PUPs and Nuwiq ITI Study: NCT04030052, IRB00111805. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030052</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
9.	NCT04023019	ClinicalTrials.gov: Emory University Octapharma. Treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors: NCT04023019, IRB00113316. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023019</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
10.	NCT04563520	ClinicalTrials.gov: Emory University Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. SAFE Study: Safety of aPCC Following Emicizumab Prophylaxis: NCT04563520, STUDY00000804. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04563520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04563520</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
11.	NCT03154437	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
12.	NCT03361137	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A6
13.	NCT04188639	ClinicalTrials.gov: GWT-TUD GmbH Hoffmann-La Roche Hannover Medical School. Emicizumab in Acquired Hemophilia A: NCT04188639, AHA-EMI (MO41153). URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188639</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
14.	NCT04723693	ClinicalTrials.gov: Haemnet Roche Chugai. An Exploration of the Impact of Emicizumab on the Lives of People With Haemophilia and Inhibitors and Their Families: NCT04723693, v4 4Nov2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04723693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04723693</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
15.	NCT05181618	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes in Participants With Severe or Moderate	A5

		Hemophilia A Without Factor VIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: NCT05181618, MO42623 2020-005092-13. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181618</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
16.	NCT04431726	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors: NCT04431726, MO41787 2020-001733-12. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431726</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
17.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
18.	NCT04158648	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Participants With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors: NCT04158648, BO41423 2019-002179-32. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158648">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04158648</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
19.	NCT03380780	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
20.	NCT03315455	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
21.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
22.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767</a>	A1

		<a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
23.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
24.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
25.	NCT05449197	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Evaluation of the Training Program for Community Pharmacists for Dispensing Emicizumab (HEMLIBRA®) in France: NCT05449197, 69HCL21_1391. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05449197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05449197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
26.	NCT05450640	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Satisfaction Regarding the Dispensing of Emicizumab (HEMLIBRA®) for Patients With Haemophilia A in France: NCT05450640, PASODOBLEDEMI2. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05450640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05450640</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
27.	NCT04567511	ClinicalTrials.gov: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Genentech, Inc. Hemlibra in Mild Hemophilia A: NCT04567511, RO-IIS-2019-20049. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04567511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04567511</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
28.	NCT03921294	ClinicalTrials.gov: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Genentech, Inc. HemLibra Prophylaxis in Patients With Hemophilic Pseudotumor: NCT03921294, RO-IIS-2018-10581. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921294</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
29.	NCT04805801	ClinicalTrials.gov: JW Pharmaceutical. The Safety of Emicizumab SC Injection in Korean Hemophilia A Patients With/Without FVIII Inhibitors: NCT04805801, JWP-HEM-401. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805801</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
30.	NCT04303572	ClinicalTrials.gov: Margaret Ragni Health Resources and Services Administration (HRSA) University of Pittsburgh. The Hemophilia Inhibitor Eradication Trial: NCT04303572, PRO19070080 H30MC24050. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303572</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

31.	NCT04303559	ClinicalTrials.gov: Margaret Ragni Health Resources and Services Administration (HRSA) University of Pittsburgh. The Hemophilia Inhibitor Prevention Trial: NCT04303559, PRO19040140 H30MC24050. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303559</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
32.	NCT02196207	ClinicalTrials.gov: Margaret Ragni University of Pittsburgh. Hemophilia Inhibitor Clinical Trials (INHIBIT) Platform: NCT02196207, PRO14020038. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
33.	NCT05248594	ClinicalTrials.gov: Montefiore Medical Center Genentech, Inc. Real World Use of Emicizumab in Infants and Children Ages 0-3 Years With Hemophilia A: NCT05248594, 2021-13264 ML43506. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05248594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05248594</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
34.	NCT03344003	ClinicalTrials.gov: Octapharma. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate or Nuwiq: NCT03344003, WIL-26. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
35.	NCT05281718	ClinicalTrials.gov: Tulane University Genentech, Inc. Factor IX as Adjunctive Therapy to Emicizumab (EMIX): NCT05281718, 2022-200. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281718</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
36.	NCT04472169	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Lille Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation. UPLC-MS/MS Monitoring of Emicizumab Therapy: NCT04472169, 2019_75 2020-A00584-35. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472169">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472169</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
37.	NCT04690322	ClinicalTrials.gov: University of Texas Southwestern Medical Center. POCUS: Hemostatic Potential and Joint Health in Patients With Severe Hemophilia A on Novel Replacement Therapies: NCT04690322, STU-2020-1378. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690322</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
38.	NCT05345197	ClinicalTrials.gov: University of Washington Genentech, Inc. Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A: NCT05345197, STUDY00013920. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05345197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05345197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
39.	NCT04131036	ClinicalTrials.gov: Washington Institute for Coagulation Genentech, Inc. Effects of Emicizumab vs. Factor VIII Prophylaxis on Joint and Bone Health in Severe Hemophilia A: NCT04131036, ML40714. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131036</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

40.	NCT05022459	ClinicalTrials.gov: Wayne State University Genentech, Inc. Prevention of Bleeding in Patients With Moderate and Severe Hemophilia A Playing Sports: A Comparison Between Factor VIII and Emicizumab Prophylaxis: NCT05022459, STEP Study. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022459</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
ICTRP			
41.	ChiCTR2100048759	WHO ICTRP: Beijing Children's Hospital, Capital Medical University. Emicizumab prophylaxis in Chinese children with hemophilia A without inhibitors: ChiCTR2100048759. URL: <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=130233">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=130233</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
42.	JPRN-jRCTs031210222	WHO ICTRP: Bingo Masato. CANADE Study: JPRN-jRCTs031210222. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210222">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210222</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
43.	NCT05500807	WHO ICTRP: Bleeding and Clotting Disorders Institute Peoria, Illinois. Emicizumab for Severe Von Willebrand Disease (VWD) and VWD/Hemophilia A: NCT05500807. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05500807">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05500807</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
44.	CTRI/2021/03/032089	WHO ICTRP: Catalyst Biosciences Inc. Study of Coagulation Factor VIIa Marzeptacog Alfa (Activated) in Subjects With Inherited Bleeding Disorders: CTRI/2021/03/032089. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=47144">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=47144</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
45.	NCT04205175	WHO ICTRP: Children's Hospital Los Angeles. A Study to Evaluate the Safest Dose Range for FEIBA in Hemophilia A Patients With Inhibitors on Emicizumab: NCT04205175. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205175">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205175</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
46.	NCT04621916	WHO ICTRP: Children's Hospital Los Angeles. Preventing Inhibitor Recurrence Indefinitely: NCT04621916. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04621916">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04621916</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A3
47.	JPRN-UMIN000032515	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection General Drug Use Surveillance(in Hemophilia A with Inhibitors): JPRN-UMIN000032515. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
48.	JPRN-UMIN000037503	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection Special Drug Use Surveillance (with Hemophilia A without Inhibitors): JPRN-UMIN000037503. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042752">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042752</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5

49.	JPRN-UMIN000048156	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous Injection, General drug use-results survey - Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with acquired hemophilia A -: JPRN-UMIN000048156. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054880">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054880</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
50.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
51.	JPRN-JapicCTI-152888	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Bioavailability Study of ACE910: JPRN-JapicCTI-152888. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
52.	JPRN-JapicCTI-132195	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Extension study of the Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-132195. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
53.	JPRN-JapicCTI-121934	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-121934. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
54.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
55.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
56.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
57.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1



58.	JPRN-JapicCTI-205151	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. PHASE III STUDY OF EMICIZUMAB IN PATIENTS WITH ACQUIRED HEMOPHILIA A (AGEHA): JPRN-JapicCTI-205151. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205151">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205151</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
59.	JPRN-JapicCTI-194701	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Post Marketing Study of emizibumab in hemophilia A pediatric patients less than 12 years without FVIII Inhibitors(AOZORA): JPRN-JapicCTI-194701. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194701">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194701</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
60.	JPRN-UMIN000037448	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Prospective, Multicenter, Observational Study to Evaluate Physical Activity, Bleeding Events, Quality of Daily Life, and Safety in Patients with Congenital Hemophilia A Without FVIII Inhibitors Under Emicizumab Prophylaxis: JPRN-UMIN000037448. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042682">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042682</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
61.	NCT05279924	WHO ICTRP: Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Outcomes of Prophylaxis With Emicizumab in Children With Severe Hemophilia A in Ivory Coast: NCT05279924. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05279924">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05279924</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
62.	TCTR20210725001	WHO ICTRP: Division of Pediatric Hematology. A low dose monthly emicizumab for prophylaxis among Thai hemophilia A patients with and without inhibitor: TCTR20210725001. URL: <a href="http://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210725001">www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210725001</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
63.	NCT04030052	WHO ICTRP: Emory University. Emicizumab PUPs and Nuwiq ITI Study: NCT04030052. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030052">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030052</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
64.	NCT04563520	WHO ICTRP: Emory University. SAFE Study: Safety of aPCC Following Emicizumab Prophylaxis: NCT04563520. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563520">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563520</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
65.	NCT04023019	WHO ICTRP: Emory University. Treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors: NCT04023019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04023019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04023019</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
66.	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. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

67.	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. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
68.	EUCTR2016-004366-25-PT	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: EUCTR2016-004366-25-PT. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
69.	EUCTR2016-001094-33-PL	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Hemophilia A: EUCTR2016-001094-33-PL. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
70.	EUCTR2020-005092-13-DE	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity and Joint Outcomes, in Participants with Severe or Moderate Hemophilia A without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: EUCTR2020-005092-13-DE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
71.	EUCTR2020-005092-13-IE	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity and Joint Outcomes, in Participants with Severe or Moderate Hemophilia A without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: EUCTR2020-005092-13-IE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
72.	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. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
73.	EUCTR2016-000072-17-IE	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-IE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1

		search/search?query=eudract_number:2016-000072-17 [aufgerufen am: 09.01.2023]	
74.	EUCTR2019-002179-32-DE	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of emicizumab in patients with mild or moderate hemophilia A without FVIII inhibitors: EUCTR2019-002179-32-DE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
75.	ISRCTN10101701	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd (Switzerland). A study to evaluate overall health, physical activity and joint outcomes, in participants with severe or moderate hemophilia A without FVIII inhibitors on emicizumab prophylaxis: ISRCTN10101701. URL: <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN10101701">https://www.isrctn.com/ISRCTN10101701</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
76.	NCT03154437	WHO ICTRP: Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
77.	NCT03361137	WHO ICTRP: Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A6
78.	NCT04188639	WHO ICTRP: GWT-TUD GmbH. Emicizumab in Acquired Hemophilia A: NCT04188639. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04188639">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04188639</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
79.	EUCTR2019-004430-42-AT	WHO ICTRP: GWT-TUD GmbH. Evaluation of the effect of emicizumab in patients suffering from acute bleeds with previously no family history: EUCTR2019-004430-42-AT. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
80.	EUCTR2019-004430-42-DE	WHO ICTRP: GWT-TUD GmbH. Evaluation of the effect of emicizumab in patients suffering from acute bleeds with previously no family history: EUCTR2019-004430-42-DE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
81.	NCT04723693	WHO ICTRP: Haemnet. An Exploration of the Impact of Emicizumab on the Lives of People With Haemophilia and Inhibitors and Their Families: NCT04723693. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723693">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723693</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
82.	NCT05181618	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes in	A5

		Participants With Severe or Moderate Hemophilia A Without Factor VIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: NCT05181618. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05181618">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05181618</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
83.	NCT04431726	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors: NCT04431726. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431726">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431726</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
84.	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
85.	NCT04158648	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Emicizumab in Participants With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors: NCT04158648. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04158648">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04158648</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
86.	NCT03380780	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
87.	NCT03315455	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
88.	NCT05449197	WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Evaluation of the Training Program for Community Pharmacists for Dispensing Emicizumab (HEMLIBRA®) in France: NCT05449197. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05449197">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05449197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
89.	NCT05450640	WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Satisfaction Regarding the Dispensing of Emicizumab (HEMLIBRA®) for Patients With Haemophilia A in France: NCT05450640. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05450640">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05450640</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
90.	EUCTR2019-003427-38-NO	WHO ICTRP: HZRM – Hämophilie-Zentrum Rhein Main GmbH. An international investigator trial to capture different approaches in the treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors: EUCR2019-003427-38-NO. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1

		search/search?query=eudract_number:2019-003427-38 [aufgerufen am: 09.01.2023]	
91.	NCT04567511	WHO ICTRP: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Hemlibra in Mild Hemophilia A: NCT04567511. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04567511">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04567511</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
92.	NCT03921294	WHO ICTRP: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. HemLibra Prophylaxis in Patients With Hemophilic Pseudotumor: NCT03921294. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921294">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921294</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
93.	NCT04805801	WHO ICTRP: JW Pharmaceutical. The Safety of Emicizumab SC Injection in Korean Hemophilia A Patients With/Without FVIII Inhibitors: NCT04805801. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04805801">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04805801</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
94.	NCT02196207	WHO ICTRP: Margaret Ragni. Hemophilia Inhibitor Clinical Trials (INHIBIT) Platform: NCT02196207. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196207">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196207</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
95.	NCT04303572	WHO ICTRP: Margaret Ragni. The Hemophilia Inhibitor Eradication Trial: NCT04303572. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303572">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303572</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
96.	NCT04303559	WHO ICTRP: Margaret Ragni. The Hemophilia Inhibitor Prevention Trial: NCT04303559. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303559">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303559</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
97.	JPRN-jRCTs041200037	WHO ICTRP: Matsushita Tadashi. AKATSUKI Study: JPRN-jRCTs041200037. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200037">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200037</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
98.	NCT05248594	WHO ICTRP: Montefiore Medical Center. Real World Use of Emicizumab in Infants and Children Ages 0-3 Years With Hemophilia A: NCT05248594. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05248594">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05248594</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
99.	TCTR20220328004	WHO ICTRP: N/A. Multicenter study of health-related quality of life using emicizumab among Thai hemophilia patients with and without inhibitor: TCTR20220328004. URL: <a href="http://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220328004">www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220328004</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
100.	JPRN-jRCTs051210137	WHO ICTRP: Nogami Keiji. CAGUYAMA Study: JPRN-jRCTs051210137. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051210137">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051210137</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
101.	JPRN-jRCTs051190119	WHO ICTRP: Nogami Keiji. UNEBI Study: JPRN-jRCTs051190119. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051190119">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051190119</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
102.	ISRCTN58752772	WHO ICTRP: Roche (Germany). Study to investigate the effectiveness of emicizumab under real-world conditions in paediatric, adolescent, adult and elderly participants with	A1

		haemophilia A with and without Factor VIII (FVIII) inhibitors: ISRCTN58752772. URL: <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN58752772">https://www.isrctn.com/ISRCTN58752772</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
103.	EUCTR2019-002179-32-ES	WHO ICTRP: Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of emicizumab in patients with mild or moderate hemophilia A without FVIII inhibitors: EUCTR2019-002179-32-ES. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
104.	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. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
105.	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. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
106.	CTRI/2021/09/036767	WHO ICTRP: Roche Products India Pvt Ltd. Emicizumab for surgery for patients with haemophilia: CTRI/2021/09/036767. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58737">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58737</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
107.	NCT05281718	WHO ICTRP: Tulane University. Factor IX as Adjunctive Therapy to Emicizumab (EMIX): NCT05281718. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281718">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281718</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
108.	EUCTR2021-004039-10-NL	WHO ICTRP: UMC Utrecht - Van Creveldkliniek. Emicizumab dosing based on the concentration in blood of patients with haemophilia A – The DosEmi study: EUCTR2021-004039-10-NL. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
109.	RBR-57rnpz	WHO ICTRP: Universidade Federal de Minas Gerais. People with hemophilia A using emicizumab in Brazil: RBR-57rnpz. URL: <a href="http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-57rnpz">http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-57rnpz</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
110.	NCT04472169	WHO ICTRP: University Hospital, Lille. UPLC-MS/MS Monitoring of Emicizumab Therapy: NCT04472169. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472169">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472169</a>	A1

		<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472169">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472169</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
111.	NCT04690322	WHO ICTRP: University of Texas Southwestern Medical Center. POCUS: Hemostatic Potential and Joint Health in Patients With Severe Hemophilia A on Novel Replacement Therapies: NCT04690322. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04690322">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04690322</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
112.	NCT05345197	WHO ICTRP: University of Washington. Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A: NCT05345197. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05345197">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05345197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
113.	NCT04131036	WHO ICTRP: Washington Institute for Coagulation. Effects of Emicizumab vs. Factor VIII Prophylaxis on Joint and Bone Health in Severe Hemophilia A: NCT04131036. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131036">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131036</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
114.	NCT05022459	WHO ICTRP: Wayne State University. Prevention of Bleeding in Patients With Moderate and Severe Hemophilia A Playing Sports: A Comparison Between Factor VIII and Emicizumab Prophylaxis: NCT05022459. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022459">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022459</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
EUCTR			
115.	2019-003213-34	EudraCT: BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2 Safety, Tolerability, and Efficacy Study of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Active or Prior Inhibitors: 2019-003213-34, 270-205. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003213-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003213-34</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
116.	2019-002023-15	EudraCT: Bioverativ Therapeutics Inc. (a Sanofi company). Phase 3 Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTE): 2019-002023-15, EFC16293. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002023-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002023-15</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
117.	2020-003371-18	EudraCT: Catalyst Biosciences, Inc. Phase 1/2 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Efficacy of Marzeptacog alfa (activated) in Treatment of Episodic Bleeding in Subjects with Inherited Bleeding Disorders: 2020-003371-18, MAA-202. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003371-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003371-18</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
118.	2020-005092-13	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE IV STUDY TO EVALUATE OVERALL HEALTH, PHYSICAL ACTIVITY, AND	A5

		JOINT OUTCOMES, IN PARTICIPANTS AGED $\geq$ 13 AND $<$ 70 YEARS WITH SEVERE OR MODERATE HEMOPHILIA A WITHOUT FVI: 2020-005092-13, MO42623. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
119.	2020-001733-12	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE IIIb, MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF SUBCUTANEOUS EMICIZUMAB IN PATIENTS FROM BIRTH TO 12 MONTHS OF AG: 2020-001733-12, MO41787. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001733-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001733-12</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
120.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
121.	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 WITH: 2016-000072-17, BH30071. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
122.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
123.	2020-003256-32	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN INTERVENTIONAL OPEN-LABEL MULTICENTER PHASE IV STUDY TO EVALUATE THE IMPACT OF EMICIZUMAB ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, PHYSICAL ACTIVITY, AND JOINT HEALTH IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: 2020-003256-32, MO42245. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003256-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003256-32</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1



124.	2020-005916-23	EudraCT: Genentech, Inc. A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: 2020-005916-23, ML39791. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005916-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005916-23</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A6
125.	2019-004430-42	EudraCT: GWT-TUD GmbH. Emicizumab in Patients with Acquired Hemophilia A: Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial: 2019-004430-42, AHA-EMI. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
126.	2019-003427-38	EudraCT: HZRM – Hämophilie-Zentrum Rhein Main GmbH. MODern Treatment of Inhibitor-PositiVe PATiEnts with Haemophilia A – An International Low-Interventional Pragmatic Investigator Initiated Trial: 2019-003427-38, MOTIVATE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003427-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003427-38</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
127.	2020-001048-24	EudraCT: Novo Nordisk A/S. A multinational, open-label, randomised, controlled trial to investigate efficacy and safety of NNC0365-3769 (Mim8) in adults and adolescents with haemophilia A with or without inhibitors: 2020-001048-24, NN7769-4514. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001048-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001048-24</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
128.	2019-002179-32	EudraCT: Roche Farma S. A. U. que realiza el ensayo en España y actúa como representante F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-LABEL STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, EFFICACY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF EMICIZUMAB IN PATIENTS WITH MILD OR MODERATE HEMOPHILIA A WITHOUT FVIII INHIBITORS: 2019-002179-32, BO41423. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002179-32</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
129.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
130.	2016-001094-33	EudraCT: Roche Farma, S.A., que representa en España a F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-	A1

		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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
131.	2021-004039-10	EudraCT: UMC Utrecht - Van Creveldkliniek. Pharmacokinetic-guided dosing of emicizumab in congenital haemophilia A patients – The DosEmi study: 2021-004039-10, NL78130.041.21. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5

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

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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

#	Studiennummer	Studientitel, Zugriffsdatum, URL	Ausschlußgrund
ClinicalTrials.gov			
1.	NCT04647227	ClinicalTrials.gov: American Thrombosis and Hemostasis Network LFB USA, Inc. SEVENFACT® for Bleeding Events in Hemophilia With Inhibitors: NCT04647227, ATHN 16. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647227">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04647227</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
2.	NCT04398628	ClinicalTrials.gov: American Thrombosis and Hemostasis Network Pfizer Hemophilia of Georgia, Inc. Genentech, Inc. ATHN Transcends: A Natural History Study of Non-Neoplastic Hematologic Disorders: NCT04398628, ATHN Transcends. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398628">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04398628</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2

3.	NCT04323098	ClinicalTrials.gov: BioMarin Pharmaceutical. Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Valoctocogene Roxaparvovec, With Prophylactic Steroids in Hemophilia A: NCT04323098, BMN 270-303 2018-004616-21. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323098">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04323098</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
4.	NCT05500807	ClinicalTrials.gov: Bleeding and Clotting Disorders Institute Peoria, Illinois Genentech, Inc. Emicizumab for Severe Von Willebrand Disease (VWD) and VWD/Hemophilia A: NCT05500807, BCDI-XII. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05500807">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05500807</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
5.	NCT04621916	ClinicalTrials.gov: Children's Hospital Los Angeles Grifols Biologicals, LLC. Preventing Inhibitor Recurrence Indefinitely: NCT04621916, CHLA-20-00189. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621916">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04621916</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
6.	NCT04205175	ClinicalTrials.gov: Children's Hospital Los Angeles Takeda. A Study to Evaluate the Safest Dose Range for FEIBA in Hemophilia A Patients With Inhibitors on Emicizumab: NCT04205175, 19 00367. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205175">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04205175</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
7.	NCT05279924	ClinicalTrials.gov: Cliniques universitaires Saint-Luc-Université Catholique de Louvain. Outcomes of Prophylaxis With Emicizumab in Children With Severe Hemophilia A in Ivory Coast: NCT05279924, 001-22/MSHPCMU/CNESVS-km. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05279924">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05279924</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
8.	NCT04030052	ClinicalTrials.gov: Emory University Genentech, Inc. Emicizumab PUPs and Nuwiq ITI Study: NCT04030052, IRB00111805. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030052">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04030052</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
9.	NCT04023019	ClinicalTrials.gov: Emory University Octapharma. Treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors: NCT04023019, IRB00113316. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023019">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04023019</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
10.	NCT04563520	ClinicalTrials.gov: Emory University Takeda Pharmaceuticals North America, Inc. SAFE Study: Safety of aPCC Following Emicizumab Prophylaxis: NCT04563520, STUDY00000804. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04563520">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04563520</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
11.	NCT03154437	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437, ML39356. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03154437</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

12.	NCT03361137	ClinicalTrials.gov: Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137, ML39791. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03361137</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A6
13.	NCT04188639	ClinicalTrials.gov: GWT-TUD GmbH Hoffmann-La Roche Hannover Medical School. Emicizumab in Acquired Hemophilia A: NCT04188639, AHA-EMI (MO41153). URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188639">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188639</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
14.	NCT04723693	ClinicalTrials.gov: Haemnet Roche Chugai. An Exploration of the Impact of Emicizumab on the Lives of People With Haemophilia and Inhibitors and Their Families: NCT04723693, v4 4Nov2019. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04723693">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04723693</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
15.	NCT05181618	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes in Participants With Severe or Moderate Hemophilia A Without Factor VIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: NCT05181618, MO42623 2020-005092-13. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181618">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05181618</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
16.	NCT04431726	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors: NCT04431726, MO41787 2020-001733-12. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431726">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04431726</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
17.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03191799</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
18.	NCT03380780	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780, YP39308. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03380780</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
19.	NCT03315455	ClinicalTrials.gov: Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455, YO39309. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03315455</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

20.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02847637</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
21.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02795767</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
22.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02622321</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
23.	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: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03020160</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
24.	NCT05449197	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Evaluation of the Training Program for Community Pharmacists for Dispensing Emicizumab (HEMLIBRA®) in France: NCT05449197, 69HCL21_1391. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05449197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05449197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
25.	NCT05450640	ClinicalTrials.gov: Hospices Civils de Lyon. Satisfaction Regarding the Dispensing of Emicizumab (HEMLIBRA®) for Patients With Haemophilia A in France: NCT05450640, PASODOBLEDEMI2. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05450640">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05450640</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
26.	NCT04567511	ClinicalTrials.gov: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Genentech, Inc. Hemlibra in Mild Hemophilia A: NCT04567511, RO-IIS-2019-20049. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04567511">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04567511</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
27.	NCT03921294	ClinicalTrials.gov: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Genentech, Inc. HemLibra Prophylaxis in Patients With Hemophilic Pseudotumor: NCT03921294, RO-IIS-2018-10581. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921294">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03921294</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

28.	NCT04805801	ClinicalTrials.gov: JW Pharmaceutical. The Safety of Emicizumab SC Injection in Korean Hemophilia A Patients With/Without FVIII Inhibitors: NCT04805801, JWP-HEM-401. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805801">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04805801</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
29.	NCT04303572	ClinicalTrials.gov: Margaret Ragni Health Resources and Services Administration (HRSA) University of Pittsburgh. The Hemophilia Inhibitor Eradication Trial: NCT04303572, PRO19070080 H30MC24050. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303572">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303572</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
30.	NCT04303559	ClinicalTrials.gov: Margaret Ragni Health Resources and Services Administration (HRSA) University of Pittsburgh. The Hemophilia Inhibitor Prevention Trial: NCT04303559, PRO19040140 H30MC24050. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303559">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04303559</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
31.	NCT02196207	ClinicalTrials.gov: Margaret Ragni University of Pittsburgh. Hemophilia Inhibitor Clinical Trials (INHIBIT) Platform: NCT02196207, PRO14020038. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02196207</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
32.	NCT05248594	ClinicalTrials.gov: Montefiore Medical Center Genentech, Inc. Real World Use of Emicizumab in Infants and Children Ages 0-3 Years With Hemophilia A: NCT05248594, 2021-13264 ML43506. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05248594">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05248594</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
33.	NCT03344003	ClinicalTrials.gov: Octapharma. Immune Tolerance Induction in Haemophilia A Patients Using Wilate or Nuwiq: NCT03344003, WIL-26. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03344003</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
34.	NCT05281718	ClinicalTrials.gov: Tulane University Genentech, Inc. Factor IX as Adjunctive Therapy to Emicizumab (EMIX): NCT05281718, 2022-200. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281718">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05281718</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
35.	NCT04472169	ClinicalTrials.gov: University Hospital, Lille Groupement Interrégional de Recherche Clinique et d'Innovation. UPLC-MS/MS Monitoring of Emicizumab Therapy: NCT04472169, 2019_75 2020-A00584-35. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472169">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04472169</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
36.	NCT04690322	ClinicalTrials.gov: University of Texas Southwestern Medical Center. POCUS: Hemostatic Potential and Joint Health in Patients With Severe Hemophilia A on Novel Replacement Therapies: NCT04690322, STU-2020-1378. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690322">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04690322</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7

37.	NCT05345197	ClinicalTrials.gov: University of Washington Genentech, Inc. Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A: NCT05345197, STUDY00013920. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05345197">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05345197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
38.	NCT04131036	ClinicalTrials.gov: Washington Institute for Coagulation Genentech, Inc. Effects of Emicizumab vs. Factor VIII Prophylaxis on Joint and Bone Health in Severe Hemophilia A: NCT04131036, ML40714. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131036">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04131036</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
39.	NCT05022459	ClinicalTrials.gov: Wayne State University Genentech, Inc. Prevention of Bleeding in Patients With Moderate and Severe Hemophilia A Playing Sports: A Comparison Between Factor VIII and Emicizumab Prophylaxis: NCT05022459, STEP Study. URL: <a href="https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022459">https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05022459</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
ICTRP			
40.	ChiCTR2100048759	WHO ICTRP: Beijing Children's Hospital, Capital Medical University. Emicizumab prophylaxis in Chinese children with hemophilia A without inhibitors: ChiCTR2100048759. URL: <a href="http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=130233">http://www.chictr.org.cn/showproj.aspx?proj=130233</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
41.	JPRN-jRCTs031210222	WHO ICTRP: Bingo Masato. CANADE Study: JPRN-jRCTs031210222. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210222">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs031210222</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
42.	NCT05500807	WHO ICTRP: Bleeding and Clotting Disorders Institute Peoria, Illinois. Emicizumab for Severe Von Willebrand Disease (VWD) and VWD/Hemophilia A: NCT05500807. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05500807">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05500807</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
43.	CTRI/2021/03/032089	WHO ICTRP: Catalyst Biosciences Inc. Study of Coagulation Factor VIIa Marzeptacog Alfa (Activated) in Subjects With Inherited Bleeding Disorders: CTRI/2021/03/032089. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=47144">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=47144</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
44.	NCT04205175	WHO ICTRP: Children's Hospital Los Angeles. A Study to Evaluate the Safest Dose Range for FEIBA in Hemophilia A Patients With Inhibitors on Emicizumab: NCT04205175. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205175">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04205175</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
45.	NCT04621916	WHO ICTRP: Children's Hospital Los Angeles. Preventing Inhibitor Recurrence Indefinitely: NCT04621916. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04621916">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04621916</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
46.	JPRN-UMIN000032515	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection General Drug Use Surveillance(in Hemophilia A with Inhibitors): JPRN-UMIN000032515. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-</a>	A1

		bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000037081 [aufgerufen am: 09.01.2023]	
47.	JPRN-UMIN000037503	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous injection Special Drug Use Surveillance (with Hemophilia A without Inhibitors): JPRN-UMIN000037503. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042752">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042752</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
48.	JPRN-UMIN000048156	WHO ICTRP: Chugai Pharmaceutical Co. Ltd. HEMLIBRA Subcutaneous Injection, General drug use-results survey - Routine prophylaxis to prevent or reduce the frequency of bleeding episodes in patients with acquired hemophilia A -: JPRN-UMIN000048156. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054880">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000054880</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
49.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-173710</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
50.	JPRN-JapicCTI-152888	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Bioavailability Study of ACE910: JPRN-JapicCTI-152888. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-152888</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
51.	JPRN-JapicCTI-132195	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Extension study of the Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-132195. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132195</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
52.	JPRN-JapicCTI-121934	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Phase 1 study of ACE910: JPRN-JapicCTI-121934. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121934</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
53.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163391</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
54.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-153041</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
55.	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:	A1



		<a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163345</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
56.	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: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-163298</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
57.	JPRN-JapicCTI-205151	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. PHASE III STUDY OF EMICIZUMAB IN PATIENTS WITH ACQUIRED HEMOPHILIA A (AGEHA): JPRN-JapicCTI-205151. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205151">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-205151</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
58.	JPRN-JapicCTI-194701	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Post Marketing Study of emizibumab in hemophilia A pediatric patients less than 12 years without FVIII Inhibitors(AOZORA): JPRN-JapicCTI-194701. URL: <a href="https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194701">https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-194701</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
59.	JPRN-UMIN000037448	WHO ICTRP: CHUGAI PHARMACEUTICAL CO., LTD. Prospective, Multicenter, Observational Study to Evaluate Physical Activity, Bleeding Events, Quality of Daily Life, and Safety in Patients with Congenital Hemophilia A Without FVIII Inhibitors Under Emicizumab Prophylaxis: JPRN-UMIN000037448. URL: <a href="https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042682">https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr_e/ctr_view.cgi?recptno=R000042682</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
60.	NCT05279924	WHO ICTRP: Cliniques universitaires Saint-Luc- Université Catholique de Louvain. Outcomes of Prophylaxis With Emicizumab in Children With Severe Hemophilia A in Ivory Coast: NCT05279924. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05279924">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05279924</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
61.	TCTR20210725001	WHO ICTRP: Division of Pediatric Hematology. A low dose monthly emicizumab for prophylaxis among Thai hemophilia A patients with and without inhibitor: TCTR20210725001. URL: <a href="http://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210725001">www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20210725001</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
62.	NCT04030052	WHO ICTRP: Emory University. Emicizumab PUPs and Nuwiq ITI Study: NCT04030052. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030052">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04030052</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
63.	NCT04563520	WHO ICTRP: Emory University. SAFE Study: Safety of aPCC Following Emicizumab Prophylaxis: NCT04563520. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563520">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04563520</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
64.	NCT04023019	WHO ICTRP: Emory University. Treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors: NCT04023019. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04023019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04023019</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

		<a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04023019">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04023019</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
65.	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. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=21751</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
66.	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. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
67.	EUCTR2016-004366-25-PT	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A SINGLE-ARM, MULTICENTER PHASE IIIB CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE SAFETY AND TOLERABILITY OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB IN HEMOPHILIA A PATIENTS WITH INHIBITORS: EUCTR2016-004366-25-PT. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
68.	EUCTR2016-001094-33-PL	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients with Hemophilia A: EUCTR2016-001094-33-PL. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
69.	EUCTR2020-005092-13-DE	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity and Joint Outcomes, in Participants with Severe or Moderate Hemophilia A without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: EUCTR2020-005092-13-DE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
70.	EUCTR2020-005092-13-IE	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity and Joint Outcomes, in Participants with Severe or Moderate Hemophilia A without FVIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: EUCTR2020-005092-13-IE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
71.	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. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1

		search/search?query=eudract_number:2016-000072-17 [aufgerufen am: 09.01.2023]	
72.	EUCTR2016-000072-17-IE	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-IE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
73.	ISRCTN10101701	WHO ICTRP: F. Hoffmann-La Roche Ltd (Switzerland). A study to evaluate overall health, physical activity and joint outcomes, in participants with severe or moderate hemophilia A without FVIII inhibitors on emicizumab prophylaxis: ISRCTN10101701. URL: <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN10101701">https://www.isrctn.com/ISRCTN10101701</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
74.	NCT03154437	WHO ICTRP: Genentech, Inc. An Expanded Access Program of Emicizumab in Participants With Hemophilia A With Inhibitors: NCT03154437. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03154437</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
75.	NCT03361137	WHO ICTRP: Genentech, Inc. Study of Emicizumab Prophylaxis in Participants With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: NCT03361137. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03361137</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A6
76.	NCT04188639	WHO ICTRP: GWT-TUD GmbH. Emicizumab in Acquired Hemophilia A: NCT04188639. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04188639">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04188639</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
77.	EUCTR2019-004430-42-AT	WHO ICTRP: GWT-TUD GmbH. Evaluation of the effect of emicizumab in patients suffering from acute bleeds with previously no family history: EUCTR2019-004430-42-AT. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
78.	EUCTR2019-004430-42-DE	WHO ICTRP: GWT-TUD GmbH. Evaluation of the effect of emicizumab in patients suffering from acute bleeds with previously no family history: EUCTR2019-004430-42-DE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
79.	NCT04723693	WHO ICTRP: Haemnet. An Exploration of the Impact of Emicizumab on the Lives of People With Haemophilia and Inhibitors and Their Families: NCT04723693. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723693">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04723693</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
80.	NCT05181618	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate Overall Health, Physical Activity, and Joint Outcomes in Participants With Severe or Moderate Hemophilia A	A7

		Without Factor VIII Inhibitors on Emicizumab Prophylaxis: NCT05181618. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05181618">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05181618</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
81.	NCT04431726	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Subcutaneous Emicizumab in Participants From Birth to 12 Months of Age With Hemophilia A Without Inhibitors: NCT04431726. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431726">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04431726</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
82.	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: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03191799</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
83.	NCT03380780	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. A Study to Investigate the Pharmacokinetics, Safety, and Tolerability of Emicizumab in Healthy Chinese Volunteers: NCT03380780. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380780</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
84.	NCT03315455	WHO ICTRP: Hoffmann-La Roche. Efficacy, Safety, and Pharmacokinetic Study of Prophylactic Emicizumab Versus No Prophylaxis in Hemophilia A Participants: NCT03315455. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03315455</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
85.	NCT05449197	WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Evaluation of the Training Program for Community Pharmacists for Dispensing Emicizumab (HEMLIBRA®) in France: NCT05449197. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05449197">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05449197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
86.	NCT05450640	WHO ICTRP: Hospices Civils de Lyon. Satisfaction Regarding the Dispensing of Emicizumab (HEMLIBRA®) for Patients With Haemophilia A in France: NCT05450640. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05450640">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05450640</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
87.	EUCTR2019-003427-38-NO	WHO ICTRP: HZRM – Hämophilie-Zentrum Rhein Main GmbH. An international investigator trial to capture different approaches in the treatment of Hemophilia A Patients With FVIII Inhibitors: EUCR2019-003427-38-NO. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003427-38">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003427-38</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
88.	NCT04567511	WHO ICTRP: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. Hemlibra in Mild Hemophilia A: NCT04567511. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04567511">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04567511</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
89.	NCT03921294	WHO ICTRP: Indiana Hemophilia &Thrombosis Center, Inc. HemLibra Prophylaxis in Patients With Hemophilic	A1

		Pseudotumor: NCT03921294. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921294">https://clinicaltrials.gov/show/NCT03921294</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
90.	NCT04805801	WHO ICTRP: JW Pharmaceutical. The Safety of Emicizumab SC Injection in Korean Hemophilia A Patients With/Without FVIII Inhibitors: NCT04805801. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04805801">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04805801</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
91.	NCT02196207	WHO ICTRP: Margaret Ragni. Hemophilia Inhibitor Clinical Trials (INHIBIT) Platform: NCT02196207. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196207">https://clinicaltrials.gov/show/NCT02196207</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
92.	NCT04303572	WHO ICTRP: Margaret Ragni. The Hemophilia Inhibitor Eradication Trial: NCT04303572. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303572">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303572</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
93.	NCT04303559	WHO ICTRP: Margaret Ragni. The Hemophilia Inhibitor Prevention Trial: NCT04303559. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303559">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04303559</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
94.	JPRN-jRCTs041200037	WHO ICTRP: Matsushita Tadashi. AKATSUKI Study: JPRN-jRCTs041200037. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200037">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs041200037</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
95.	NCT05248594	WHO ICTRP: Montefiore Medical Center. Real World Use of Emicizumab in Infants and Children Ages 0-3 Years With Hemophilia A: NCT05248594. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05248594">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05248594</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
96.	TCTR20220328004	WHO ICTRP: N/A. Multicenter study of health-related quality of life using emicizumab among Thai hemophilia patients with and without inhibitor: TCTR20220328004. URL: <a href="http://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220328004">www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR20220328004</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
97.	JPRN-jRCTs051210137	WHO ICTRP: Nogami Keiji. CAGUYAMA Study: JPRN-jRCTs051210137. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051210137">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051210137</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
98.	JPRN-jRCTs051190119	WHO ICTRP: Nogami Keiji. UNEBI Study: JPRN-jRCTs051190119. URL: <a href="https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051190119">https://jrct.niph.go.jp/latest-detail/jRCTs051190119</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
99.	ISRCTN58752772	WHO ICTRP: Roche (Germany). Study to investigate the effectiveness of emicizumab under real-world conditions in paediatric, adolescent, adult and elderly participants with haemophilia A with and without Factor VIII (FVIII) inhibitors: ISRCTN58752772. URL: <a href="https://www.isrctn.com/ISRCTN58752772">https://www.isrctn.com/ISRCTN58752772</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
100.	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:	A1

		EUCTR2016-000073-21-ES. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
101.	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. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
102.	CTRI/2021/09/036767	WHO ICTRP: Roche Products India Pvt Ltd. Emicizumab for surgery for patients with haemophilia: CTRI/2021/09/036767. URL: <a href="http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58737">http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=58737</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
103.	NCT05281718	WHO ICTRP: Tulane University. Factor IX as Adjunctive Therapy to Emicizumab (EMIX): NCT05281718. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281718">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05281718</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
104.	EUCTR2021-004039-10-NL	WHO ICTRP: UMC Utrecht - Van Creveldklinik. Emicizumab dosing based on the concentration in blood of patients with haemophilia A – The DosEmi study: EUCTR2021-004039-10-NL. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
105.	RBR-57rnpz	WHO ICTRP: Universidade Federal de Minas Gerais. People with hemophilia A using emicizumab in Brazil: RBR-57rnpz. URL: <a href="http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-57rnpz">http://ensaiosclinicos.gov.br/rg/RBR-57rnpz</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A5
106.	NCT04472169	WHO ICTRP: University Hospital, Lille. UPLC-MS/MS Monitoring of Emicizumab Therapy: NCT04472169. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472169">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04472169</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
107.	NCT04690322	WHO ICTRP: University of Texas Southwestern Medical Center. POCUS: Hemostatic Potential and Joint Health in Patients With Severe Hemophilia A on Novel Replacement Therapies: NCT04690322. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04690322">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04690322</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
108.	NCT05345197	WHO ICTRP: University of Washington. Emicizumab in Patients With Acquired Hemophilia A: NCT05345197. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05345197">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05345197</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
109.	NCT04131036	WHO ICTRP: Washington Institute for Coagulation. Effects of Emicizumab vs. Factor VIII Prophylaxis on Joint and Bone Health in Severe Hemophilia A: NCT04131036. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131036">https://clinicaltrials.gov/show/NCT04131036</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1

110.	NCT05022459	WHO ICTRP: Wayne State University. Prevention of Bleeding in Patients With Moderate and Severe Hemophilia A Playing Sports: A Comparison Between Factor VIII and Emicizumab Prophylaxis: NCT05022459. URL: <a href="https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022459">https://clinicaltrials.gov/show/NCT05022459</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
EUCTR			
111.	2019-003213-34	EudraCT: BioMarin Pharmaceutical Inc. A Phase 1/2 Safety, Tolerability, and Efficacy Study of BMN 270, an Adeno-Associated Virus Vector-Mediated Gene Transfer of Human Factor VIII in Hemophilia A Patients with Active or Prior Inhibitors: 2019-003213-34, 270-205. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003213-34">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003213-34</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
112.	2019-002023-15	EudraCT: Bioverativ Therapeutics Inc. (a Sanofi company). Phase 3 Open-Label, Multicenter Study of the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of Intravenous Recombinant Coagulation Factor VIII Fc-von Willebrand Factor-XTEN Fusion Protein (rFVIII-Fc-VWF-XTE): 2019-002023-15, EFC16293. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002023-15">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002023-15</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
113.	2020-003371-18	EudraCT: Catalyst Biosciences, Inc. Phase 1/2 Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Efficacy of Marzeptacog alfa (activated) in Treatment of Episodic Bleeding in Subjects with Inherited Bleeding Disorders: 2020-003371-18, MAA-202. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003371-18">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003371-18</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
114.	2020-005092-13	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A MULTICENTER, OPEN-LABEL PHASE IV STUDY TO EVALUATE OVERALL HEALTH, PHYSICAL ACTIVITY, AND JOINT OUTCOMES, IN PARTICIPANTS AGED $\geq 13$ AND $< 70$ YEARS WITH SEVERE OR MODERATE HEMOPHILIA A WITHOUT FVI: 2020-005092-13, MO42623. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005092-13</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7
115.	2020-001733-12	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A PHASE IIIb, MULTICENTER, OPEN-LABEL, SINGLE-ARM STUDY TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, PHARMACOKINETICS, AND PHARMACODYNAMICS OF SUBCUTANEOUS EMICIZUMAB IN PATIENTS FROM BIRTH TO 12 MONTHS OF AG: 2020-001733-12, MO41787. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001733-12">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001733-12</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
116.	2015-002866-21	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. A RANDOMIZED, MULTICENTER, OPEN-LABEL, PHASE III CLINICAL TRIAL TO EVALUATE THE EFFICACY, SAFETY, AND	A1

		PHARMACOKINETICS OF PROPHYLACTIC EMICIZUMAB VERSUS NO PROPHYLAXIS IN HEMOPHILIA A PATIENTS: 2015-002866-21, BH29884. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2015-002866-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	
117.	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 WITH: 2016-000072-17, BH30071. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000072-17</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
118.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-004366-25</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
119.	2020-003256-32	EudraCT: F. Hoffmann-La Roche Ltd. AN INTERVENTIONAL OPEN-LABEL MULTICENTER PHASE IV STUDY TO EVALUATE THE IMPACT OF EMICIZUMAB ON HEALTH-RELATED QUALITY OF LIFE, PHYSICAL ACTIVITY, AND JOINT HEALTH IN PATIENTS WITH SEVERE HEMOPHILIA: 2020-003256-32, MO42245. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003256-32">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-003256-32</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
120.	2020-005916-23	EudraCT: Genentech, Inc. A Phase IV, Multicenter, Single-Arm, Open-Label Study of Emicizumab Prophylaxis in Patients With Hemophilia A With or Without Inhibitors Undergoing Minor Surgical Procedures: 2020-005916-23, ML39791. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005916-23">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005916-23</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A6
121.	2019-004430-42	EudraCT: GWT-TUD GmbH. Emicizumab in Patients with Acquired Hemophilia A: Multicenter, Single-Arm, Open-Label Clinical Trial: 2019-004430-42, AHA-EMI. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-004430-42</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
122.	2019-003427-38	EudraCT: HZRM – Hämophilie-Zentrum Rhein Main GmbH. MODern Treatment of Inhibitor-PositiVe PATiEnts with Haemophilia A – An International Low-Interventional Pragmatic Investigator Initiated Trial: 2019-003427-38, MOTIVATE. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-</a>	A1



		search/search?query=eudract_number:2019-003427-38 [aufgerufen am: 09.01.2023]	
123.	2020-001048-24	EudraCT: Novo Nordisk A/S. A multinational, open-label, randomised, controlled trial to investigate efficacy and safety of NNC0365-3769 (Mim8) in adults and adolescents with haemophilia A with or without inhibitors: 2020-001048-24, NN7769-4514. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001048-24">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-001048-24</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A2
124.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-000073-21</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
125.	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: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-001094-33</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A1
126.	2021-004039-10	EudraCT: UMC Utrecht - Van Creveldkliniek. Pharmacokinetic-guided dosing of emicizumab in congenital haemophilia A patients – The DosEmi study: 2021-004039-10, NL78130.041.21. URL: <a href="https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10">https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-004039-10</a> [aufgerufen am: 09.01.2023]	A7

**Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT**

*Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-66 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 4-66 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.*

Tabelle 4-66 (Anhang): Studiendesign und -methodik für HAVEN 6 (BO41423)

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>Studienziel</b>		
<b>2 b</b>	Genauere Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Emicizumab bei Patienten jeden Alters mit leichter (FVIII-Restaktivität zwischen &gt; 5 % und &lt; 40 %) oder mittelschwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität zwischen ≥ 1 % und ≤ 5 %) ohne FVIII-Hemmkörper, deren Blutungsphänotyp eine dauerhafte prophylaktische Behandlung erforderlich macht.</p> <p>Die spezifischen Ziele und die entsprechenden Endpunkte der Studie werden im Folgenden aufgelistet – eine detaillierte Beschreibung der entsprechenden Endpunkte findet unter Item 6a statt.</p> <p><b>Wirksamkeitsziele:</b></p> <p><u>Primäres Wirksamkeitsziel</u></p> <p>Das primäre Wirksamkeitsziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Emicizumab anhand des folgenden Endpunkts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der behandelten Blutungen im Laufe der Zeit (d.h. Blutungsrate)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsziele</u></p> <p>Das sekundäre Wirksamkeitsziel dieser Studie ist die Bewertung der Wirksamkeit von Emicizumab anhand der folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl aller Blutungen im Laufe der Zeit (d. h. die mit FVIII behandelten und unbehandelten Blutungen)</li> <li>• Anzahl der Gelenkblutungen im Laufe der Zeit</li> <li>• Anzahl der Zielgelenkblutungen im Laufe der Zeit (Zielgelenke sind definiert als Gelenke mit ≥ 3 Blutungen in dasselbe Gelenk über einen Zeitraum von 24 Wochen <i>oder nicht ausgeheilte Zielgelenke</i>) <ul style="list-style-type: none"> <li><i>Ein nicht ausgeheiltes Zielgelenk ist definiert als ein Zielgelenk, das nicht das Kriterium von ≤ 2 Blutungen in diesem Gelenk innerhalb eines aufeinanderfolgenden 12-Monats-Zeitraums erfüllt</i></li> </ul> </li> <li>• Anzahl der Spontanblutungen im Laufe der Zeit (spontane Blutungsrate)</li> <li>• Gelenkgesundheit, bewertet über den Hemophilia Joint Health Score (HJHS) zu definierten Zeitpunkten</li> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), bewertet anhand des CATCH-Fragebogens (Comprehensive Assessment Tool of Challenges in Hemophilia) im Zeitverlauf</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Präferenz für Emicizumab im Vergleich zur vorherigen FVIII-Behandlung, ermittelt mit Hilfe der Emicizumab-Präferenzumfrage (EmiPref) in Woche 17</li> <li>• Auswirkung einer Emicizumab-Prophylaxebehandlung auf die körperliche Aktivität im Vergleich zur körperlichen Aktivität bei Baseline</li> <li>• Auswirkung der Emicizumab-Prophylaxe-Behandlung auf die Schwere der Menstruation und die menstruationsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, bewertet anhand des Menstrual Bleeding Questionnaire (MBQ) und des Menstruation Diary (MD) mit der Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) im Zeitverlauf</li> </ul> <p><b>Verträglichkeitsziele:</b></p> <p>Das Verträglichkeitsziel dieser Studie ist die Bewertung des Sicherheitsprofils von Emicizumab bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne Hemmkörper anhand folgender Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, wobei der Schweregrad nach der WHO-Toxizitätsskala bestimmt wurde</li> <li>• Inzidenz thromboembolischer Ereignisse</li> <li>• Inzidenz von thrombotischer Mikroangiopathie (TMA)</li> <li>• Veränderung der körperlichen Untersuchungsergebnisse im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten</li> <li>• Inzidenz von Laborauffälligkeiten</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle</li> <li>• Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>• Inzidenz schwerer Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, sowie anaphylaktoider Ereignisse</li> <li>• Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab</li> <li>• Inzidenz der de novo Bildung von FVIII-Hemmkörpern</li> </ul> <p><b>Pharmakokinetische Ziele:</b></p> <p>Das PK-Ziel dieser Studie ist die Charakterisierung des PK-Profiles von Emicizumab auf der Grundlage des folgenden Endpunkts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Plasmakonzentration von Emicizumab zu definierten Zeitpunkten</li> </ul> <p><b>Immunogenitätsziel:</b></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Das Immunogenitätsziel dieser Studie ist die Bewertung der Immunantwort auf Emicizumab anhand des folgenden Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prävalenz von Antikörpern gegen Medikamente (Anti-Drug Antibodies, ADA) zu Beginn und Inzidenz von ADAs während der Studie</li> <li>• Anzahl und Anteil der Patienten, die zu definierten Zeitpunkten Anti-FVIII-Antikörper (Hemmkörper; Titer <math>\geq 0,6</math> BU/mL) entwickeln</li> </ul> <p><b>Biomarker-Ziel:</b></p> <p>Das explorative Biomarker-Ziel dieser Studie ist die Untersuchung der Wirkung von Emicizumab auf PD-Parameter, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Thrombinbildung, FVIII-Aktivität, FVIII-Protein, D-Dimer und Prothrombinfragment 1 + 2 (PF1 + 2) in regelmäßigen Intervallen während der Studie oder wenn Blutungen behandelt werden. Veränderungen der Biomarker für die Knochen- und Gelenkgesundheit im Laufe der Zeit können ebenfalls untersucht werden.</p> <p><b>Gesundheitszustand:</b></p> <p>Dieses explorative Ziel der Studie ist die Veränderung der Lebensqualität von Patienten, die mit Emicizumab behandelt werden, auf der Grundlage des folgenden Endpunkts:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Baseline-Veränderung im EuroQol 5-Dimension 5-Level Questionnaire (EQ-5D-5L) Index sowie die Veränderung der Werte auf der visuellen Analogskala (VAS) zu definierten Zeitpunkten gegenüber Baseline</li> </ul> <p><b>Statistische Hypothese:</b></p> <p>Es wurde kein formaler Hypothesentest durchgeführt.</p>
<b>Methoden</b>		
<b>3</b>	Studiendesign	
<b>3a</b>	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Bei der HAVEN 6-Studie handelt es sich um eine einarmige, offene, multizentrische Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik von Emicizumab bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper.</p> <p>Die Patienten erhielten über einen Zeitraum von vier Wochen eine subkutane Aufsättigungsdosis mit wöchentlich 3,0 mg/kg Emicizumab. Anschließend konnten die Patienten eines der folgenden Erhaltungsschemata wählen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1,5 mg/kg einmal wöchentlich</li> <li>• 3,0 mg/kg einmal alle zwei Wochen</li> <li>• 6,0 mg/kg einmal alle vier Wochen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Mit diesen drei Erhaltungsschemata kann eine gleichwertige durchschnittliche Steady-State-Exposition sowie eine konsistente Wirksamkeit und vergleichbare Verträglichkeit erzielt werden. Zudem sind diese Dosisschemata in mehreren Ländern für die Behandlung der Hämophilie A mit oder ohne FVIII-Hemmkörper zugelassen.</p> <p>Da Patienten mit leichter oder mittelschwerer Hämophilie A eine FVIII-Restaktivität von <math>\geq 1\%</math> aufweisen, ist es sinnvoll, die Verträglichkeitsdaten über einen längeren Zeitraum zu erfassen. Daher wurde in dieser Studie die Beobachtungszeit bis zu den primären Analysen im Vergleich zu früheren Phase-III-Studien, in denen Emicizumab untersucht wurde, auf etwa 52 Wochen verlängert.</p> <p>Es werden voraussichtlich 70 Patienten aller Altersgruppen eingeschlossen, ca. 20 Patienten mit leichter (FVIII-Restaktivität zwischen <math>&gt; 5\%</math> und <math>&lt; 40\%</math>) und ca. 50 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A (FVIII-Restaktivität zwischen <math>\geq 1\%</math> und <math>\leq 5\%</math>) ohne FVIII-Hemmkörper, deren Blutungsphänotyp eine dauerhafte prophylaktische Behandlung erforderlich macht.</p> <p>Die Patienten wählten (in Absprache mit ihrem behandelnden Arzt) ihr bevorzugtes Behandlungsschema (1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3,0 mg/kg einmal alle zwei Wochen oder 6,0 mg/kg einmal alle vier Wochen). Das gewählte Schema musste bis zum Studienende (mindestens 52 Wochen) beibehalten werden.</p> <p>Während der Studie werden die Blutungen der einzelnen Patienten mit einem Blutungs- und Medikationsfragebogen (BMQ) erfasst, wenn die Blutungen auftreten. Die Patienten werden wöchentlich gebeten, zu dokumentieren, ob eine Blutung aufgetreten ist und ob eine Blutungsbehandlung oder eine Behandlung zur Vorbeugung einer Blutung (z. B. vor einer Operation oder Kurzzeitprophylaxe vor erhöhter Aktivität) durchgeführt wurde. Durchbruchblutungen werden mit FVIII in der niedrigsten Dosis behandelt, mit der das Erreichen von Hämostase erwartet wird. Wenn eine Blutung aufgetreten ist, müssen die Patienten Informationen zur Blutung (z. B. Ort, Art, Tag, Uhrzeit) und Angaben zur Medikation einschließlich des Grundes für die Anwendung von FVIII (z. B. Behandlung einer Blutung, vorbeugende Dosis vor Aktivität), sowie Wirkstoff, Startzeit, Dosis, Verabreichungsweg und Anzahl der Infusionen, die zur Behandlung der Blutung erforderlich sind, über den BMQ melden.</p> <p>Die Sicherheitsuntersuchungen umfassen körperliche Untersuchungen, Vitalzeichen, EKG, Laboruntersuchungen (Serumchemie und Hämatologie, einschließlich vollständiges Blutbild mit Differenzialblutbild), Anti-Drug-Antikörper (ADAs) und FVIII-Hemmkörper. Unerwünschte Ereignisse werden fortlaufend erfasst, sobald sie während der Studie auftreten.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Explorative PD-Biomarker (z. B. FVIII-Aktivität, Thrombinbildung) werden während der gesamten Studie regelmäßig erfasst und an Tagen, an denen PK- und PD-Proben entnommen werden, mit einer PK-Beurteilung gekoppelt.</p> <p>Biomarker im Zusammenhang mit Thromboembolien (z. B. D-Dimer, PF1 + 2) werden während der gesamten Studie regelmäßig gemessen.</p> <p>Explorative PD-Biomarker und Sicherheits-Biomarker werden innerhalb von 24 Stunden, aber nicht später als 48 Stunden nach einer behandelten Blutung gesammelt.</p> <p>Nach 24 Wochen prophylaktischer Emicizumab-Behandlung wird Patienten mit suboptimaler Blutungskontrolle die Option angeboten, ihre Dosis mit Zustimmung des medizinischen Monitors auf 3 mg/kg QW zu erhöhen, wenn das im Protokoll definierte Kriterium eines suboptimalen Ansprechens zutrifft.</p>
<b>3b</b>	<p>Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung</p>	<p>Das ursprüngliche Protokoll vom 27.05.2019 (Version 1) wurde insgesamt zweimal verändert.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 1 (Version 2) vom 20.12.2019:</b></p> <p>Das Protokoll B041423 wurde geändert, um die Erhebung von Menstruationsdaten bei Patientinnen im gebärfähigen Alter aufzunehmen und die Stichprobengröße der Studie zu erhöhen. Die jeweiligen Protokolländerungen werden im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bei Patientinnen im gebärfähigen Alter werden zwei zusätzliche von den Patientinnen angegebene Messwerte zur Menstruation erhoben: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Mit dem Fragebogen zur Menstruationsblutung werden Schwere, Schmerzen, Unregelmäßigkeit und Lebensqualität im Zusammenhang mit der Menstruationsblutung bewertet</li> <li>○ Mit dem Menstruationstagebuch und der Bildtafel zur Beurteilung des Blutes wird die Verwendung von Hygieneartikeln für die Menstruation bewertet (einschließlich der Anzahl der verwendeten Produkte, der Blutungsmenge, das Auftreten und die Größe von Blutgerinnseln sowie die Anzahl starker Blutungen)</li> </ul> </li> </ul> <p>Diese zusätzlichen Maßnahmen bieten die einzigartige Möglichkeit, die potentiellen Auswirkungen der Emicizumab-Prophylaxebehandlung auf Menorrhagie und Menstruation zu bewerten, da bisher nur wenige veröffentlichte Daten über Frauen mit Hämophilie A existieren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Rekrutierung von Patienten wurde von 50 auf etwa 70 männliche und weibliche Patienten aller Altersgruppen erweitert. Die Gesamtpopulation wird sich aus 20 Patienten mit leichter und 50 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>A ohne FVIII-Hemmkörper zusammensetzen, deren Phänotyp eine dauerhafte Prophylaxe erforderlich macht.</p> <p>Die Rationale für die Vergrößerung der Stichprobe und die Maximierung der Wahrscheinlichkeit, weibliche Patienten mit Hämophilie A in die Studie einzuschließen (welche für eine Prophylaxebehandlung infrage kommen) lautet wie folgt: die Rekrutierungsphase dauert solange an, bis entweder 5 Patientinnen eingeschlossen wurden oder das Cut-Off-Datum der primären Analyse erreicht wurde, je nachdem welches Ereignis als erstes eintritt. Patientinnen mit Hämophilie A, die eine Prophylaxe benötigen, stellen eine Population dar, die in klinischen Studien zur Hämophilie A nur selten untersucht wird. Darüber hinaus sorgt die größere Stichprobe für mehr Verträglichkeitsdaten bzw. für eine bessere Datenbasis im Kontext der unterschiedlichen Hämophilie-A-Phänotypen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klarstellung bezüglich der spezifischen Verwendung von aktiviertem Prothrombinkomplekonzentrat (aPCC). Obwohl aPCC vermieden werden sollte, ist die Verwendung zulässig, sofern keine anderen Behandlungsoptionen/Alternativen zur Verfügung stehen.</li> <li>• Es wurde ein neuer Abschnitt hinzugefügt, in dem die Einführung eines Systems für das Qualitätsmanagement der Studie beschrieben wird.</li> <li>• Formulierungsänderungen, um klarzustellen, dass die globale Roche-Richtlinie zur gemeinsamen Nutzung von Daten keine Anforderungen enthält, die erfüllt sein müssen, bevor Studienergebnisse veröffentlicht werden können.</li> </ul> <p>Weitere kleinere Änderungen und Korrekturen wurden vorgenommen, um die Übersichtlichkeit und Konsistenz zu verbessern.</p> <p><b>Protokolländerung Nr. 2 (Version 3) vom 18.11.2020:</b></p> <p>Das Protokoll BO41423 wurde geändert, um kleinere Änderungen vorzunehmen, Fehler zu korrigieren und für mehr Klarheit zu sorgen. Die jeweiligen Protokolländerungen werden im Folgenden zusammengefasst:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Definition von Zielgelenkblutungen wurde präzisiert. Die Definition umfasst nun auch nicht ausgeheilte Zielgelenke. Ein nicht ausgeheiltes Zielgelenk ist definiert als ein Zielgelenk, das nicht das Kriterium von <math>\leq 2</math> Blutungen in diesem Gelenk innerhalb eines aufeinanderfolgenden 12-Monats-Zeitraums erfüllt.</li> <li>• Aus Kohärenzgründen wurde der Wortlaut zur primären Analyse dahingehend geändert, dass diese durchgeführt wird, nachdem 50 Patienten (nicht alle Patienten) mit mittelschwerer Hämophilie A eine 52-wöchige Behandlung mit Emicizumab abgeschlossen haben, zur Nachbeobachtung</li> </ul>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>ausgeschieden sind oder die Behandlung abgebrochen haben - je nachdem, was davon zuerst eintritt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ergänzung einer Formulierung, um darauf hinzuweisen, dass die Prüfzentren bestätigen können, dass während des Transports des Prüfartzeimittels angemessene Temperaturbedingungen aufrechterhalten wurden, entweder über Zeit- oder Temperaturüberwachung.</li> <li>• Eine Seite des Erhebungsbogens (Case Report Form, CRF), welche für die Befüllung der Behandlung mit FVIII-Prophylaxe vor Aufnahme in die Studie dient, wurde umbenannt.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass eine mobile Krankenschwester bei Hausbesuchen Emicizumab verabreichen oder andere Untersuchungen durchführen kann, wenn dies erforderlich ist.</li> <li>• Es wurde klargestellt, dass unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit einer besonderen Situation, die auch als unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse eingestuft werden, innerhalb von 24 Stunden gemeldet werden sollten.</li> <li>• Präzisierung der Formulierung bezüglich der Meldung von Schwangerschaften durch den Prüfarzt.</li> <li>• Entfernung eines Satzes zu einem der sekundären Wirksamkeitsendpunkte. Dieser Satz wurde versehentlich aus früheren HAVEN-Studienprotokollen übernommen, trifft aber nicht auf das Protokoll BO41423 zu.</li> <li>• Präzisierung, dass der EmiPref- und der EQ-5D-5L-Fragebogen nicht von Patienten &lt; 12 Jahren ausgefüllt wird (Fußnote g, Anhang 1)</li> <li>• Präzisierung, dass die Bewertung des HJHS für Patienten im Alter von ≥ 4 Jahren durchgeführt wird (Fußnote h, Anhang 1)</li> <li>• Die Fußnote g in Anhang 2 spezifiziert den Zeitpunkt für die Screening-Probe auf FVIII-Hemmkörper und beinhaltet, dass die Ergebnisse vor Einschluss in die Studie vorliegen müssen. Zudem ersetzen die lokalen Laboruntersuchungen nicht die zentrale Laboruntersuchung bezüglich Hemmkörper in der ersten Woche.</li> <li>• Die Bewertungszahlen in den Tabellen des CATCH-Fragebogens wurden entfernt, da es Unstimmigkeiten mit dem Bewertungshandbuch gab. Das Scoring ist in den zugrundeliegenden Algorithmus integriert.</li> </ul> <p>Diese Änderungen stellen eine kumulative Änderung des ursprünglichen Protokolls dar.</p>
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Einwilligungserklärung des Patienten (bei minderjährigen Patienten vom gesetzlichen Vertreter des Patienten unterzeichnet)</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterschriebene Teilnahmeerklärung („Assent Form“), wenn dies je nach Alter des Patienten und den jeweiligen Standort- und Länderstandards gefordert wird</li> <li>• Bereitschaft und Fähigkeit, geplante Besuche, Behandlungspläne, Labortests sowie weitere Studienuntersuchungen einzuhalten</li> <li>• Diagnose einer leichten (FVIII-Restaktivität zwischen &gt; 5 % und &lt; 40 %) oder mittelschweren kongenitalen Hämophilie A (FVIII-Restaktivität zwischen ≥ 1 % und ≤ 5 %) ohne FVIII-Hemmkörper</li> <li>• Körpergewicht ≥ 3 kg</li> <li>• Notwendigkeit einer Prophylaxebehandlung auf Basis der Beurteilung durch den Prüfarzt</li> <li>• Negativer Test der Hemmkörper im Blut (d.h. &lt; 0,6 BU/ml) innerhalb von 8 Wochen vor Einschluss in die Studie</li> <li>• Keine nachgewiesenen Hemmkörper (d.h. &lt; 0,6 BU/ml), FVIII-Halbwertszeit &lt; 6 Stunden oder FVIII-Restaktivität &lt; 66 % in den vergangenen fünf Jahren <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Patienten, die mindestens 5 Jahre vor dem Screening eine erfolgreiche Immuntoleranzinduktion (ITI) abgeschlossen haben, sind für die Studie geeignet, vorausgesetzt, sie hatten keine Anzeichen für ein (dauerhaftes oder vorübergehendes) Wiederauftreten von Hemmkörpern, indiziert durch den Nachweis von Hemmkörpern, einer FVIII-Halbwertszeit &lt; 6 Stunden oder einer FVIII-Restaktivität &lt; 66 % seit Abschluss der ITI.</li> </ul> </li> <li>• Dokumentation einer prophylaktischen oder episodischen FVIII-Behandlung sowie die Anzahl der Blutungsepisoden mindestens 24 Wochen vor Einschluss in die Studie</li> <li>• Adäquate hämatopoetische Funktion: Anzahl der Blutplättchen ≥ 100 × 10<sup>9</sup> Zellen/L sowie Hämoglobinwerte von ≥ 8 g/dL (4,97 mmol/L) zum Zeitpunkt des Screenings</li> <li>• Ausreichende Leberfunktion, definiert als Gesamtbilirubin ≤ 1,5-fach der oberen Grenze des institutionellen Normwertbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) (ausgenommen Gilbert-Syndrom) sowie Aspartat Aminotransferase (AST) und Alanin-Aminotransferase (ALT) ≤ 3 × ULN zum Zeitpunkt des Screenings. Zudem keine klinischen oder bekannte labortechnische/radiografische Anzeichen, die auf eine Zirrhose hindeuten.</li> <li>• Ausreichende Nierenfunktion, definiert als Serumkreatinin ≤ 2,5-fach des ULN und Kreatinin-Clearance ≥ 30 mL/min (Cockcroft-Gault Formel)</li> <li>• Für Frauen im gebärfähigen Alter: Zustimmung zur Abstinenz (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder zur Verwendung von Verhütungsmitteln wie folgt definiert:</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Frauen müssen während des Behandlungszeitraums und für mindestens 24 Wochen nach der letzten Dosis der Prüfmedikation abstinent bleiben oder Verhütungsmethoden mit einer Versagerquote von &lt; 1% pro Jahr anwenden</li> <li>○ Eine Frau gilt als gebärfähig, wenn der Zeitpunkt des ersten Eintretens der Regelblutung bereits überschritten ist, keine postmenopausale Phase erreicht wurde (<math>\geq 12</math> Monate ununterbrochene Amenorrhoe ohne erkennbare Ursache außer der Menopause) und sie aufgrund einer Operation nicht dauerhaft unfruchtbar ist (d. h. Entfernung von Eierstöcken, Eileitern und/oder Gebärmutter) oder aufgrund einer anderen vom Prüfarzt festgestellten Ursache (z. B. Müllersche Agenesie). Die Definition des gebärfähigen Potentials kann entsprechend lokaler Richtlinien oder Vorschriften angepasst werden.</li> <li>○ Beispiele für Verhütungsmethoden mit einer Versagerquote von &lt; 1% pro Jahr sind die Sterilisation der Frau oder des Mannes, hormonelle Verhütungsmittel und Hormon- oder Kupferspiralen.</li> <li>○ Die sexuelle Enthaltbarkeit sollte in Abhängigkeit von der Dauer der klinischen Prüfung und der bevorzugten und üblichen Lebensweise der Patientin bewertet werden. Periodische Abstinenz (z.B. Kalender, Eisprung, Symptothermie oder Postovulationsmethoden) sind keine akzeptablen Methoden der Empfängnisverhütung. Falls gemäß den lokalen Richtlinien oder Vorschriften erforderlich, werden die lokal anerkannten akzeptablen Verhütungsmethoden und Informationen über die Zuverlässigkeit der Abstinenz in der lokalen Einwilligungserklärung beschrieben.</li> </ul> <p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>● Andere vererbte oder erworbene Blutgerinnungsstörung außer einer leichten (FVIII-Restaktivität zwischen &gt; 5 % und &lt; 40 %) oder mittelschweren kongenitalen Hämophilie A (FVIII-Restaktivität zwischen <math>\geq 1</math> % und <math>\leq 5</math> %)</li> <li>● Vorgeschichte mit illegalem Drogen- oder Alkoholmissbrauch innerhalb von 48 Wochen vor dem Screening, nach dem Urteil des Prüfarztes</li> <li>● Vorgegangene (innerhalb der letzten 12 Monate) oder gegenwärtige Behandlung einer thromboembolischen Erkrankung (mit Ausnahme einer vorgegangenen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>katheterassoziierten Thrombose, für die aktuell keine anti-thrombotische Behandlung stattfindet) oder derzeitige Anzeichen einer thromboembolischen Erkrankung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Andere Erkrankungen (z.B. bestimmte Autoimmunerkrankungen) die das Risiko von Blutungen oder Thrombosen erhöhen könnten</li> <li>• Eine klinisch relevante Hypersensitivität in der Vergangenheit, die in Bezug zu einer Therapie mit monoklonalen Antikörpern oder Bestandteilen der Emicizumab-Injektion steht</li> <li>• Geplante Operation während der Aufsättigungsphase (Operationen bei Patienten, die Emicizumab ab Woche 5 erhalten, sind erlaubt)</li> <li>• Bekannte HIV-Infektion mit einer CD4-Anzahl &lt; 200 Zellen/μL</li> <li>• Bestehende Erkrankung, Behandlung oder Auffälligkeiten in klinischen Laboruntersuchungen, die die Durchführung der Studie beeinträchtigen könnten, oder die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors ein zusätzliches inakzeptables Risiko für den Patienten im Zusammenhang mit der Verabreichung der Prüfmedikation darstellen würde</li> <li>• Einnahme folgender Medikamente: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Ein Prüfarzneimittel zur Behandlung oder Reduktion des Risikos hämophiler Blutungen im Zeitraum von fünf Halbwertszeiten nach der letzten Einnahme der Studienmedikation mit Ausnahme einer früheren Emicizumab-Prophylaxe (die frühere Verwendung von Emicizumab in Studien oder im Versorgungsalltag ist kein Ausschlusskriterium)</li> <li>○ Ein nicht mit der Hämophilie verbundenes Prüfarzneimittel innerhalb von 30 Tagen oder fünf Halbwertszeiten, je nachdem welcher Zeitraum kürzer ist.</li> <li>○ Ein anderes Prüfarzneimittel (zeitgleich)</li> </ul> </li> <li>• Nach Beurteilung des Prüfarztes bestehende Unfähigkeit des Patienten zur Einhaltung des Studienprotokolls</li> <li>• Schwangere oder stillende Frauen, die beabsichtigen, während der Studie schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter müssen innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studie einen negativen Serumschwangerschaftstest vorweisen</li> </ul>
<b>4b</b>	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Die Studie wurde von der Firma F. Hoffmann-La Roche Ltd. gesponsert und durchgeführt.</p> <p>Die Studie begann am 10.02.2020 mit der Aufnahme des ersten Patienten. Der Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts war der 30.10.2021.</p> <p>Weltweit haben 22 Prüfzentren teilgenommen und insgesamt 73 Patienten in die Studie eingeschlossen: Vereinigtes Königreich (12), Frankreich (11), Vereinigte Staaten</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>(10), Deutschland (9), Belgien (8), Südafrika (6), Spanien (5), Kanada (5), Polen (4) und die Niederlande (3).</p> <p>Die Rekrutierung wurde mit einem Interaktiven (Voice/Web) Response System (IxRS) durchgeführt. Für bestimmte Untersuchungen während der Studie (z. B. bestimmte Labortests, Biomarker- und PK-Analysen) wurden zentrale Einrichtungen genutzt. Für die Routineüberwachung wurden akkreditierte lokale Labore genutzt.</p>
5	<p>Interventionen</p> <p>Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.</p>	<p><b>Dosierung</b></p> <p>Emicizumab-Dosierungsschema:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subkutane Aufsättigungsdosis von 3 mg/kg Körpergewicht über einen Zeitraum von vier Wochen</li> <li>• Subkutane Erhaltungsdosis (nach Patientenpräferenz): <ul style="list-style-type: none"> <li>○ 1,5 mg/kg einmal wöchentlich</li> <li>○ 3,0 mg/kg einmal alle zwei Wochen</li> <li>○ 6,0 mg/kg einmal alle vier Wochen</li> </ul> </li> </ul> <p>Alle Patienten mit suboptimaler Blutungskontrolle gemäß Protokoll hatten die Möglichkeit, die Erhaltungsdosis auf 3 mg/kg Körpergewicht einmal wöchentlich zu erhöhen. Suboptimales Ansprechen auf die Therapie ist wie folgt definiert: <math>\geq 2</math> bedeutsame Blutungen innerhalb von 24 Wochen während der prophylaktischen Behandlung mit Emicizumab. Eine bedeutsame Blutung ist definiert als spontane Blutung, die vom Prüfarzt bestätigt wurde (z. B. durch Bildgebung oder körperliche Untersuchung) und die während der Behandlung mit prophylaktischem Emicizumab im Steady-State (nach Woche 5) aufgetreten ist. Wenn der Prüfarzt der Meinung ist, dass ein Patient eine Dosisescalation aus einem anderen Grund benötigt, kann dies mit dem Klinischen Monitor besprochen und anschließend genehmigt werden.</p> <p>Eine Dosiserhöhung auf 3 mg/kg einmal wöchentlich kann bei der nächsten planmäßigen Verabreichung von Emicizumab im Rahmen des anfänglichen Schemas erfolgen (d. h. eine Woche nach der letzten Dosis des wöchentlichen, zwei Wochen nach der letzten Dosis des zweiwöchentlichen und vier Wochen nach der letzten Dosis eines vierwöchentlichen Schemas).</p> <p><b>Administration</b></p> <p>Nach jeder der ersten drei Injektionen wurden die Patienten mindestens 60 Minuten lang beobachtet.</p> <p>Patienten (<math>\geq 7</math> Jahre), die sich das Prüfarzneimittel selbstständig verabreichen konnten, durften sich Emicizumab zu Hause selbst verabreichen. Voraussetzung dafür war, dass sie zuvor keine klinisch signifikanten Überempfindlichkeitsreaktionen im Zusammenhang mit der Einnahme von Emicizumab hatten. Bei der Einnahme zu Hause müssen die Patienten/die Betreuungspersonen eine Schulung (anhand der Fachinformation)</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>absolvieren, um Emicizumab als subkutane Injektion verabreichen zu können. Vor der Administration im heimischen Umfeld hatte der Patient/Betreuungsperson mindestens eine subkutane Injektion durch den Prüfarzt beobachtet und mindestens eine subkutane Injektion erfolgreich unter Aufsicht des Prüfarztes durchgeführt. Es liegt im Ermessen der jeweiligen Prüfzentren, zusätzliche Schulungen anzubieten, wenn dies angemessen ist. Wenn der Prüfarzt trotz zusätzlicher Schulungen feststellt, dass der Patient/die Betreuungsperson nicht in der Lage ist, Emicizumab korrekt zu injizieren, kann die Injektion von einer geschulten häuslichen Pflegekraft zu Hause oder an einem anderen geeigneten Ort stattfinden.</p> <p>Die Patienten bzw. Betreuungspersonen sollten Emicizumab an den dafür vorgesehenen Tagen injizieren. An Tagen, an denen eine Blutabnahme vorgesehen ist, erhielten die Patienten Emicizumab erst nachdem Blut in der Klinik abgenommen wurde. An den anderen Tagen sollte Emicizumab bei Patienten, die Emicizumab 1,5 mg/kg einmal wöchentlich erhalten und eine geplante Dosis ausgelassen wurde, so bald wie möglich und innerhalb eines Zeitfensters von drei Tagen nach dem eigentlich geplanten Injektionsdatum verabreicht werden. Wenn mehr als drei Tage vergangen sind, sollte die versäumte Dosis ausgelassen und die nächste Dosis Emicizumab zum nächsten geplanten Zeitpunkt injiziert werden (Rückkehr zum ursprünglich geplanten Dosisschema).</p> <p>Bei Patienten, die Emicizumab 3 mg/kg einmal alle zwei Wochen erhalten und eine geplante Dosis ausgelassen wurde, sollte Emicizumab so bald wie möglich und innerhalb eines Zeitfensters von 7 Tagen nach dem eigentlich geplanten Injektionsdatum verabreicht werden. Sobald mehr als 7 Tage vergangen sind, sollte die vergessene Injektion ausgelassen und die nächste Dosis von Emicizumab sollte zum nächsten geplanten Zeitpunkt injiziert werden (Rückkehr zum ursprünglich geplanten Dosisschema).</p> <p>Bei Patienten, die Emicizumab 6 mg/kg einmal alle vier Wochen erhalten und eine geplante Dosis ausgelassen wurde, sollte Emicizumab so bald wie möglich und innerhalb eines Zeitfensters von 14 Tagen nach dem eigentlich geplanten Injektionsdatum verabreicht werden. Sobald mehr als 14 Tage vergangen sind, sollte die vergessene Injektion ausgelassen und die nächste Dosis von Emicizumab sollte zum nächsten geplanten Zeitpunkt injiziert werden (Rückkehr zum ursprünglich geplanten Dosisschema).</p>
<b>6</b>	Zielkriterien	
<b>6a</b>	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten	<p><b>Wirksamkeitsendpunkte:</b></p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl der behandelten Blutungen im Laufe der Zeit (d.h. Blutungsrate)</li> </ul> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
	Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anzahl aller Blutungen im Laufe der Zeit (d.h. die mit FVIII behandelten und unbehandelten Blutungen)</li> <li>• Anzahl der Gelenkblutungen im Laufe der Zeit</li> <li>• Anzahl der Zielgelenkblutungen im Laufe der Zeit (Zielgelenke sind definiert als Gelenke mit <math>\geq 3</math> Blutungen in dasselbe Gelenk über einen Zeitraum von 24 Wochen <i>oder nicht ausgeheilte Zielgelenke</i>)  <i>Ein nicht ausgeheiltes Zielgelenk ist definiert als ein Zielgelenk, das nicht das Kriterium von <math>\leq 2</math> Blutungen in diesem Gelenk innerhalb eines aufeinanderfolgenden 12-Monats-Zeitraums erfüllt</i></li> <li>• Anzahl der Spontanblutungen im Laufe der Zeit (spontane Blutungsrate)</li> <li>• Gelenkgesundheit, bewertet über den Hemophilia Joint Health Score (HJHS) zu definierten Zeitpunkten</li> </ul> <p><b>Verträglichkeitsendpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Häufigkeit und Schweregrad unerwünschter Ereignisse, wobei der Schweregrad nach der WHO-Toxizitätsskala bestimmt wurde</li> <li>• Inzidenz thromboembolischer Ereignisse</li> <li>• Inzidenz thrombotischer Mikroangiopathien (TMA)</li> <li>• Veränderung der körperlichen Untersuchungsergebnisse im Vergleich zu Baseline</li> <li>• Veränderung in Befunden körperlicher Untersuchungen und Vitalwerten</li> <li>• Inzidenz von Laborauffälligkeiten</li> <li>• Inzidenz und Schweregrad von Reaktionen an der Einstichstelle</li> <li>• Inzidenz unerwünschter Ereignisse, die zum Behandlungsabbruch führten</li> <li>• Inzidenz schwerer Überempfindlichkeit, Anaphylaxie, sowie anaphylaktoider Ereignisse</li> <li>• Inzidenz und klinische Bedeutsamkeit von Antikörpern gegen Emicizumab</li> <li>• Inzidenz der de novo Bildung von FVIII-Hemmkörpern</li> </ul> <p><b>Endpunkte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Patient Reported Outcomes (PROs):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (HRQoL), bewertet anhand des CATCH-Fragebogens im Zeitverlauf</li> <li>• Präferenz für Emicizumab im Vergleich zur vorherigen FVIII-Behandlung, ermittelt mit Hilfe der Emicizumab-Präferenzumfrage (EmiPref) in Woche 17</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Auswirkung einer Emicizumab-Prophylaxebehandlung auf die körperliche Aktivität im Vergleich zur körperlichen Aktivität bei Baseline</li> <li>• Auswirkung der Emicizumab-Prophylaxe-Behandlung auf die Schwere der Menstruation und die menstruationsbezogene Lebensqualität bei Patientinnen im gebärfähigen Alter, bewertet anhand des Menstrual Bleeding Questionnaire (MBQ) und des Menstruation Diary (MD) mit der Pictorial Blood Assessment Chart (PBAC) im Zeitverlauf</li> <li>• Baseline-Veränderung im EuroQol 5-Dimension 5-Level Questionnaire (EQ-5D-5L) Index sowie die Veränderung der Werte auf der visuellen Analogskala (VAS) zu definierten Zeitpunkten gegenüber Baseline [explorativer Endpunkt]</li> </ul> <p><b>Weitere Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pharmakokinetik (PK-Profil): Plasmakonzentration von Emicizumab zu definierten Zeitpunkten</li> <li>• Pharmakodynamik: Untersuchung der Wirkung von Emicizumab auf PD-Parameter, einschließlich, aber nicht beschränkt auf Thrombinbildung, FVIII-Aktivität, FVIII-Protein, D-Dimer und Prothrombinfragment 1 + 2 (PF1 + 2) in regelmäßigen Intervallen während der Studie oder wenn Blutungen behandelt werden. Veränderungen der Biomarker für die Knochen- und Gelenkgesundheit im Laufe der Zeit können ebenfalls untersucht werden.</li> <li>• Immunogenität: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Prävalenz von Antikörpern gegen Medikamente (Anti-Drug Antibodies, ADA) zu Beginn und Inzidenz von ADAs während der Studie</li> <li>○ Anzahl und Anteil der Patienten, die zu definierten Zeitpunkten Anti-FVIII-Antikörper (Hemmkörper; Titer <math>\geq 0,6</math> BU/mL) entwickeln</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Datenerhebung</b></p> <p>BMQ, CATCH, EmiPref und EQ-5D-5L werden elektronisch mit zwei Geräten erfasst (BMQ zu Hause auf einem Tablet, das dem Patienten/Betreuer gegeben wird; die anderen Fragebögen vor Ort auf einem Tablet). Darüber hinaus werden für Patientinnen im gebärfähigen Alter MBQ und MD mit PBAC auf Papier erhoben. Diese Fragebögen werden gegebenenfalls in die Landessprache übersetzt.</p> <p>Messung der körperlichen Aktivität: Patienten (<math>\geq 5</math> Jahre) sollten das Studiengerät kontinuierlich (24 Stunden/Tag) jeden Tag für festgelegte 2-Wochen-Zeiträume während der Studie wie folgt tragen: Wochen 1-2, Wochen 12-13, Wochen 24–25, Woche 36–37 und Woche 48–49. Die Patienten werden angewiesen, das Accelerometer an 14 aufeinanderfolgenden Tagen am Handgelenk zu tragen. Die Daten werden passiv mit dem Studiengerät</p>



Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		gesammelt und regelmäßig hochgeladen, um kontinuierliche Messungen bereitzustellen. ...
<b>6b</b>	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	Nicht zutreffend.
<b>7</b>	Fallzahl	
<b>7a</b>	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 nicht-schwerer Hämophilie A. Der Gesamtumfang der Stichprobe beträgt etwa 70 Patienten, bestehend aus etwa 50 Patienten mit mittelschwerer und etwa 20 Patienten mit leichter Hämophilie A. Es wird erwartet, dass diese Stichprobengröße zum Zeitpunkt der Primäranalyse (oder zu früheren zulassungsrelevanten Zeitpunkten) robuste Punktschätzer mit einem ausreichend engen Konfidenzintervall in der Gruppe aller eingeschlossenen Patienten liefert. Hierbei wird die gleiche Wirksamkeit bei allen Dosisschemata angenommen.
<b>7b</b>	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p><b>Zwischenanalyse</b></p> <p>Zum klinischen Cut-Off-Datum vom 16. April 2021 wurde eine Zwischenanalyse initiiert. Diese Zwischenanalyse wurde gemäß dem statistischen Analyseplan im Voraus geplant und durchgeführt, sobald 50 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A die 24-wöchige Behandlung mit Emicizumab entweder abgeschlossen oder abgebrochen haben (je nachdem was früher eintraf).</p> <p><b>Abbruch der Behandlung mit dem Prüfarzneimittel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jede Art von Beschwerden, die nach Einschätzung des Prüfarztes oder des Sponsors die Sicherheit des Patienten gefährden könnte, wenn er oder sie weiterhin mit dem Prüfarzneimittel behandelt wird</li> <li>• Entscheidung des Prüfarztes oder des Sponsors, dass ein Abbruch der Behandlung im besten Interesse des Patienten ist</li> <li>• Schwangerschaft</li> </ul> <p><b>Studienabbruch durch den Patienten oder Prüfarzt</b></p> <p>Die Patienten haben das Recht, jederzeit und ohne Angabe von Gründen die Studie abubrechen.</p> <p>Darüber hinaus hat der Prüfarzt das Recht, einen Patienten jederzeit aus der Studie auszuschließen. Gründe hierfür können unter anderem folgende sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Widerruf der Einverständniserklärung</li> <li>• Schließung des Prüfzentrums</li> <li>• Loss to follow-up</li> <li>• Das Auftreten von unerwünschten Ereignissen</li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unfähigkeit oder Nichtbereitschaft des Patienten, den Anforderungen des Prüfprotokolls gerecht zu werden</li> </ul> <p><b>Studienabbruch sowie Ausscheiden eines Prüfzentrums nach Ermessen des Sponsors</b></p> <p>Der Sponsor hatte die Möglichkeit, die Studie jederzeit zu beenden. Gründe hierfür konnten u. a. sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Die Inzidenz oder der Schweregrad von unerwünschten Ereignissen in dieser oder anderen Studien, die auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko für die Patienten hinweist</li> <li>• Mangelhafte Patientenrekrutierung</li> </ul> <p>Im Falle eines Studienabbruchs durch den Sponsor hatte dieser die Entscheidung allen Prüfarzten mitzuteilen. Der Sponsor konnte ein Prüfzentrum jederzeit schließen. Gründe hierfür konnten u. a. sein:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Extrem langsame Patientenrekrutierung</li> <li>• Mangelhafte Einhaltung des Prüfprotokolls (z. B: elektronische, vom Patienten berichtete Endpunkte wurden für mehr als acht Wochen nicht vom Prüfarzt kontrolliert)</li> <li>• Fehlerhafte oder unvollständige Datenerfassung</li> <li>• Verstoß gegen die International Conference on Harmonisation (ICH)-Richtlinie zur guten klinischen Praxis (Good Clinical Practice)</li> <li>• Keine Studienaktivität (d. h. alle Patienten haben die Studie abgeschlossen und allen Verpflichtungen wurde nachgekommen)</li> </ul>
<b>8</b>	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
<b>8a</b>	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
<b>8b</b>	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
<b>9</b>	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment)  Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)

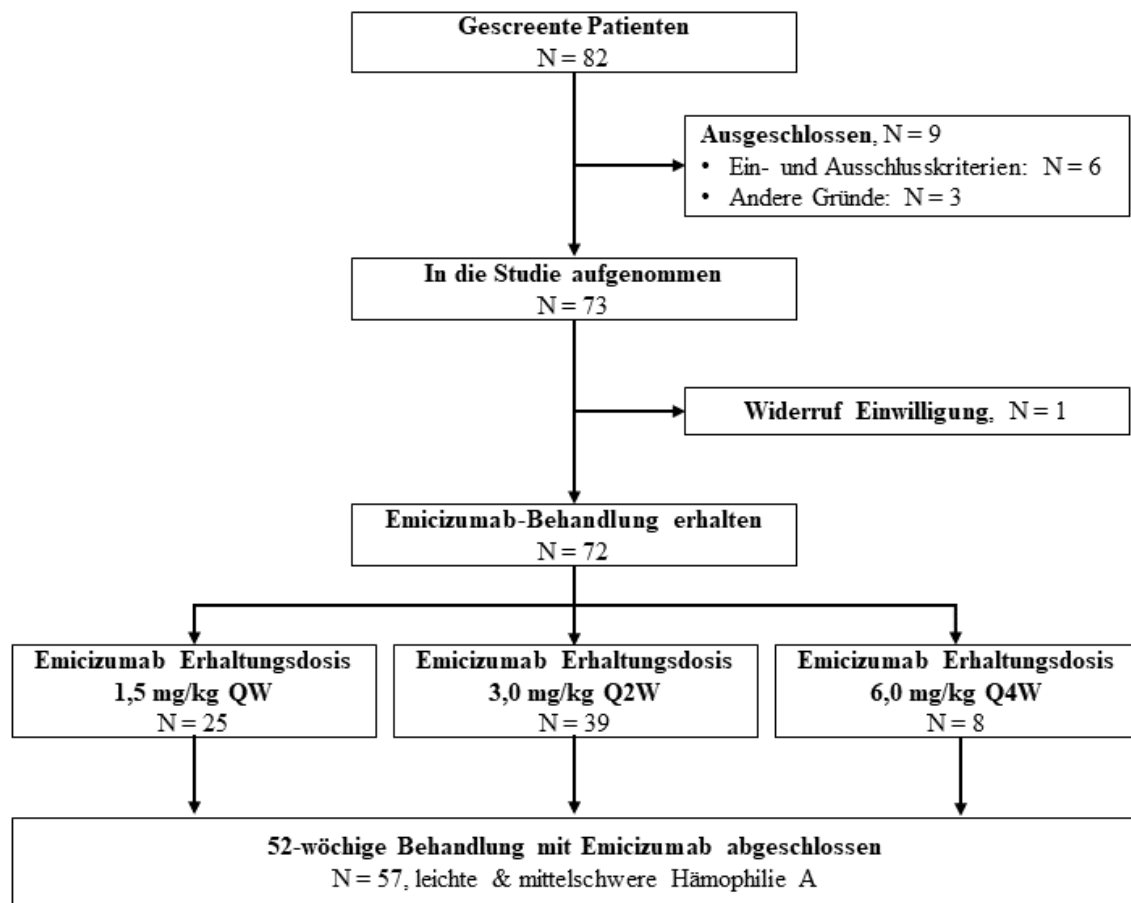
Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>10</b>	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie).
<b>11</b>	Verblindung	
<b>11a</b>	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	Die HAVEN 6-Studie ist eine offene Phase III-Studie. Patienten und Prüfarzte waren nicht verblindet.
<b>11b</b>	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
<b>12</b>	Statistische Methoden	
<b>12a</b>	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p><b>Primäre Analyse</b></p> <p>Die primäre Analyse wurde gemäß statistischem Analyseplan durchgeführt, nachdem 50 Patienten mit mittelschwerer Hämophilie A die 52-wöchige Behandlung mit Emicizumab entweder abgeschlossen haben, zur wissenschaftlichen Untersuchung nicht mehr zur Verfügung standen (Loss to follow-up) oder die Studie abgebrochen haben (je nachdem was früher eintraf).</p> <p><b>Wirksamkeitsanalyse</b></p> <p><u>Primärer Wirksamkeitsendpunkt</u></p> <p>Der klinische Effekt einer prophylaktischen Emicizumab-Behandlung wird mittels eines negativ-binomialen Regressionsmodells berechnet. Dieses Modell erfasste unterschiedliche Follow-Up-Zeiten der Patienten, indem die Zeit, die jeder einzelne Patient in der Studie verbrachte (Wirksamkeitsperiode) als Offset-Variable mit ins Modell einging. Die Anzahl der Blutungen, die sich aus dem Modell ergeben, wird für jeden Patienten anhand der folgenden Formel auf das Jahr umgerechnet:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>ABR = (\text{Anzahl Blutungen} / \text{Anzahl Tage während der Wirksamkeitsperiode}) \times 365.25</math></li> </ul>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Eine ausführliche Beschreibung der statistischen Methoden sind im statistischen Analyseplan enthalten.</p> <p><u>Sekundäre Wirksamkeitsendpunkte</u></p> <p>Der klinische Effekt einer prophylaktischen Emicizumab-Behandlung in Bezug auf die sekundären Blutungsendpunkte aller Blutungen (d. h. mit Gerinnungsfaktoren behandelte/unbehandelte Blutungen), Gelenkblutungen, Zielgelenkblutungen und spontane Blutungen werden analog zur primären Analyse berechnet.</p> <p>Die Anzahl der Blutungen, Lokalisation der Blutungen sowie die Art der Blutungen werden für alle Patienten zusammengefasst und für jeden Patienten einzeln aufgelistet.</p> <p><b>Verträglichkeitsanalyse</b></p> <p>Die Verträglichkeitsendpunkte werden mittels deskriptiver Zusammenfassungen ausgewertet.</p> <p><b>Gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL), Patientenpräferenz, Gelenkgesundheit, Aktivität, Schwere der Menstruation und die menstruationsbezogene Lebensqualität</b></p> <p>Bezüglich PROs werden die Scores für jedes Modul des CATCH-Fragebogens individuell berechnet, wobei die Veränderungen der Scores im Laufe der Zeit untersucht und anschließend deskriptiv zusammengefasst werden.</p> <p>Im Kontext Patientenpräferenz (EmiPref) wird der Anteil der Patienten/Betreuungspersonen, die Emicizumab nach 17 Wochen Behandlung bevorzugen, zusammen mit den Gründen für diese Entscheidung dargestellt.</p> <p>Für die Aktivitätsbewertung und den HJHS werden deskriptive Analysen für vorab definierte Zeitpunkte durchgeführt.</p> <p>Die Ergebnisse über den Verlauf der Zeit des MBQ-Fragebogens werden deskriptiv zusammengefasst, einschließlich der Veränderung gegenüber Baseline für die einzelnen Subskalen (Schweregefühl, Lebensqualität, Unregelmäßigkeit und Schmerzen) sowie den Gesamtwert. Ebenso werden die PBAC-Werte im Zeitverlauf deskriptiv dargestellt. Eine ausführliche Beschreibung der statistischen Methoden sind im statistischen Analyseplan enthalten.</p> <p><b>Pharmakokinetik</b></p> <p>Die Plasmakonzentration (<math>C_{\text{trough}}</math>) vor Einnahme der nächsten Emicizumab-Dosis wird deskriptiv für alle Patienten zu allen Zeitpunkten dargestellt (pro Dosierungsgruppe), einschließlich arithmetische und geometrische Mittelwerte, Median, Spanne, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten). Ein nicht-lineares Modell mit gemischten Effekten wurde zur Analyse der Dosis-Konzentration-Zeit-Daten nach subkutaner Verabreichung von Emicizumab herangezogen.</p>

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
		<p><b>Immunogenität</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anti-Emicizumab Antikörper (ADA-Analyse): Die Beziehung zwischen ADA-Status und den Endpunkten Verträglichkeit, Wirksamkeit, Pharmakokinetik und Biomarker wird analysiert und mittels Subgruppenanalyse deskriptiv dargestellt.</li> <li>• FVIII-Hemmkörper: Anzahl und Anteil der Patienten, die zu definierten Zeitpunkten Anti-FVIII-Antikörper (Hemmkörper; Titer <math>\geq 0,6</math> BU/mL) entwickeln, werden zusammengefasst.</li> </ul> <p><b>Biomarker-Analysen</b></p> <p>Pharmakodynamische Parameter (z. B. FVIII-Aktivität) werden mittels zusammenfassender Statistik (einschließlich Mittelwert, Median, Spanne, Standardabweichungen und Variationskoeffizienten) dargestellt. Die Knochen- und Gelenkgesundheit (ggf. dargestellt nach HJHS-Kategorien bei Studienbeginn) kann auf dieselbe Weise untersucht werden. Der Zusammenhang von FVIII-Mutationen und anderen gerinnungsbezogenen Genpolymorphismen mit Sicherheits-, Wirksamkeits-, PK- und PD-Endpunkten kann untersucht und deskriptiv dargestellt werden.</p> <p><b>Gesundheitszustand</b></p> <p>Die absoluten Werte und die Veränderung gegenüber Baseline im EQ-5D-5L Fragebogen werden deskriptiv zusammengefasst.</p>
<b>12b</b>	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Zur Beschreibung der Blutungsrate wurden vergleichende Subgruppenanalysen durchgeführt (behandelte sowie alle Blutungen). Zudem wurde für jede Subgruppe die annualisierte Blutungsrate (ABR) einschließlich eines 95 %igen Konfidenzintervalls berechnet. Aufgrund der geringen Stichprobengröße sind alle Subgruppenanalysen anfällig für starke Schwankungen, die von Werten einzelner Patienten ausgelöst werden. Daher sollten die Subgruppenanalysen mit Vorsicht interpretiert werden.</p> <p>Folgende Subgruppen wurden a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Alter: 0 bis &lt; 2 Jahre, 2 bis &lt; 6 Jahre, 6 bis &lt; 12 Jahre, 12 bis &lt; 18 Jahre, 18 bis &lt; 65 Jahre, <math>\geq 65</math> Jahre</li> <li>• Ethnie: Asiatisch, afrikanisch oder afro-amerikanisch, kaukasisch, andere</li> <li>• Schweregrad der Hämophilie: leicht, mittelschwer</li> <li>• Anzahl Zielgelenke zu Studieneintritt: keine/alle Zielgelenke</li> <li>• Behandlung vor Studieneintritt: Prophylaxe oder episodische Behandlung</li> <li>• Vorherige FVIII-Hemmkörper: ja/nein</li> <li>• Dosisschemata bei Studieneinschluss: 1,5 mg/kg einmal wöchentlich, 3,0 mg/kg einmal alle zwei Wochen, 6,0 mg/kg einmal alle vier Wochen</li> </ul>
<b>Resultate</b>		

Item <sup>a</sup>	Charakteristikum	Studieninformation
<b>13</b>	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Es wird auf das CONSORT-Flussdiagramm unterhalb dieser Tabelle verwiesen.
<b>13a</b>	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
<b>13b</b>	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Nicht zutreffend (nicht-randomisierte, einarmige Studie)
<b>14</b>	Aufnahme / Rekrutierung	
<b>14a</b>	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Die Studie begann am 10.02.2020 mit dem Einschluss des ersten Patienten. Der Zeitpunkt des klinischen Datenschnitts war der 30.10.2021.
<b>14b</b>	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die HAVEN 6 ist noch laufend. Voraussichtliches Studienende ist April 2023
<b>a: nach CONSORT 2010.</b>		

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



Abkürzungen: CCOD = clinical cut-off date (30.10.2021); QW = wöchentlich; Q2W = alle zwei Wochen; Q4W = alle vier Wochen

**Anhang 4-F: Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten**

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

*Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.*



Tabelle 4-67 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie HAVEN 6 (BO41423)

Studie: \_\_ HAVEN 6 (BO41423)\_

**Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen**

Roche. Study Protocol. HAVEN 6 (BO41423). A Multi-Center, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab with Mild or Moderate Hemophilia A Without Inhibitors: Version 3; 2020 (31).	A
SAP (37)	B
Roche. Primary Clinical Study Report. HAVEN 6 (BO41423). A Multicenter, Open-Label Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Emicizumab in Patients With Mild or Moderate Hemophilia A Without FVIII Inhibitors. Report No.; 2021 (2).	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:

Die Studie HAVEN 6 wurde einarmig durchgeführt, daher wurde keine Randomisierung durchgeführt. (A, B, C)

---



---

1.

**für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

**ja**       **unklar**       **nein**

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

---



---

**für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen**

**ja**       **unklar**       **nein**

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie HAVEN 6 wurde einarmig durchgeführt. (A, B, C)

---



---

2.

**für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** ja       unklar       neinAngaben 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       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAVEN 6 wurde einarmig durchgeführt. (A, B, C)

---

---

3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAVEN 6 ist eine einarmige, nicht-randomisierte Studie. (A, B, C)

---

---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Die Studie HAVEN 6 ist eine einarmige, nicht-randomisierte Studie. (A, B, C)

---

---

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keinerlei Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung.

---

---

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

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

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

Begründung für die Einstufung:

---

Die HAVEN 6 Studie ist eine einarmige Phase III-Studie. 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, B, C)

---

**B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

**Endpunkt:**      **ABR aller Blutungsepisoden**  
                  **ABR behandelter Blutungsepisoden**  
                  **ABR von Gelenkblutungsepisoden**

**1. Verblindung der Endpunkterheber** **ja**       **unklar**       **nein**Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

Die Studie HAVEN 6 nicht-randomisierte Studie. (A, B, C)

---

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

---

Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

**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.

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

---

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:      Gelenkgesundheit (HJHS)  
Gesundheitszustand  
Beurteilung der körperlichen Aktivität  
EMI Pref**

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie HAVEN 6 nicht-randomisierte Studie. (A, B, C)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

---

---

**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.

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Durch die fehlende Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

---

**Endpunkt:**      Unerwünschte Ereignisse  
                    Häufige UE  
                    UE von speziellem Interesse  
                    Behandlungsabbruch aufgrund von UE

**1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:Die Studie HAVEN 6 nicht-randomisierte Studie. (A, B, C)

---

---

**2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips** ja       unklar       neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:Eine Auswertung der Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

---

**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.

---

---

---

**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können** ja       nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:  
Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:  
Durch die fehlende Verblindung kann eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden.

---

---

**Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse vom WHO Toxizitätsgrad  $\geq 3$ , 3 und 4****1. Verblindung der Endpunkterheber** ja       unklar       nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:  
Die Studie HAVEN 6 nicht-randomisierte Studie. (A, B, 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 Safety-Endpunkte mittels des ITT-Prinzips ist nicht lege artis und würde auch der Intention der Safety-Analyse widersprechen. Die vollständige Auswertung der sicherheitsbezogenen Ereignisse erfolgte gemäß internationaler Standards für die Safety Population. Sie bezog sich auf alle Patienten, die „as treated“ ausgewertet wurden. Die Vorgehensweise bei der Sicherheitsauswertung wird als adäquat beurteilt.

---

---

**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.

---

---

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

---

Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte wurden nicht identifiziert.

---

---

**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):** niedrig       hoch

Begründung für die Einstufung:

Für unerwünschte Ereignis vom WHO Toxizitätsgrad  $\geq 3$ , 3 und 4 existieren klar definierte Kriterien, die eine objektive Bewertung ermöglichen. Somit führt das Studiendesign nicht zu einer Erhöhung des Verzerrungspotentials und wird als niedrig eingestuft.

---

---

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

### Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunkübergreifend; B: endpunktspezifisch).

#### A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

##### Einstufung als randomisierte Studie

**ja** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

**nein**: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

---

---

1.

##### für randomisierte Studien:

##### Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz

**ja**: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

**unklar**: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

**nein**: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

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

---

---

##### für nicht randomisierte Studien:

##### Zeitliche Parallelität der Gruppen

**ja**: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

**unklar**: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

**nein**: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

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

---



2.

**für randomisierte Studien:****Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 **unklar:** Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**für nicht randomisierte Studien:****Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 **unklar:** Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

**3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen****Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:**

**ja:** Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

**unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

**nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---



---

**4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**

*Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).*

*Beispiele zu a und b:*

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

*Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter*

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

*Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:*

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

*Zulässige Gründe sind:*

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

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

---



---

##### 5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien
- intransparenter Patientenfluss
- Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:
  - Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).
  - Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.
  - Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.
  - Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.

**ja**

**nein**

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

---



---

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

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

## **B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**

*Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).*

**Endpunkt:** \_\_\_\_\_

### **1. Verblindung der Endpunkterheber**

*Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.*

*In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.*

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

---

---

### **2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips**

*Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.*

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

**unklar:** Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

**nein:** Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

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

---

---

### 3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

*Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!*

**ja:** Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

**unklar:** Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

**nein:** Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

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

---

---

### 4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

*z. B.*

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

**ja**

**nein**

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

---

---

### **Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**

*Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.*

**niedrig:** Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

**hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

---

---

### **Anhang 4-G: Analyseergebnisse und Abbildungen**

Anhang 4-G wurde als separates Dokument eingereicht.