

## **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

**Vorgang: 2016-01-01-D-195 Efmoroctocog alfa**

Stand: 27. Mai 2014

## **Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT):**

### **Inhalt**

Indikation für die Recherche bei Simoctocog alfa: .....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien: .....	2
Systematische Recherche: .....	9
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse .....	10
Cochrane Reviews.....	11
Systematische Reviews.....	12
Leitlinien .....	17
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	22
Literatur:.....	26

### **Indikation für die Recherche:**

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

### **Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:**

Rekombinante Faktor VIII Präparate und Plasmatische Faktor VIII Präparate.

## I. zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

### Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

*siehe Übersicht "II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet"*

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Kommt nicht in Betracht.

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

- Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie))
- Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V zu den Wirkstoff Turoctocog alfa

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

*siehe systematische Literaturrecherche*

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel: Efmoroctocog alfa, rekombinanter Faktor VIII	
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).	
<b>Faktor VIII Präparate</b>	
<b>rekombinant:</b>	
Turoctocog alfa B02BD... NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann <b>bei allen Altersgruppen</b> angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Produkt Advate® KOGENATE® Helixate® Recombinate Antihämophilie Faktor ®	alle: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Die Arzneimittel enthalten keine pharmakologisch wirksamen Mengen des von-Willebrand-Faktors und sind daher nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms geeignet. <b>ADVATE:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist <b>für alle Altersgruppen</b> indiziert.(Stand 12/2013) <b>Helixate® NexGen:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird <b>für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter</b> angewendet. (Stand 02/2014) <b>KOGENATE®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird <b>für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter</b> angewendet. (Stand 02/2014) <b>Recombinate Antihämophilie Faktor®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich <b>für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen</b> . (Stand 07/2012)
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist <b>zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener</b> , geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. (Stand 10/2012)
<b>aus menschlichem Plasma gewonnen</b>	

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Fanhdi® Haemate® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate® Optivate® Voncento 1000 I.E./2400 I.E.® Wilate 450/900®	<p><b>Beriate®:</b> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. [...] <b>Erfahrungen in der Behandlung von Kindern &lt;6 Jahre liegen vor</b> (Stand 11/2012)</p> <p><b>Faktor VIII SDH Intersero®:</b> Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel)– Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert. [...] <b>Es liegen ungenügende Erfahrungen über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor.</b> (Stand 06/2013)</p> <p><b>Fanhdi®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. [...] <b>Es liegen nicht genügend Daten aus klinischen Studien über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren vor.</b> (Stand 11/2011)</p> <p><b>Haemate®:</b> Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel):            Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.            Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. [...]Die <b>Dosierung bei Kindern</b> richtet sich nach dem Körpergewicht und deshalb generell nach den gleichen Richtlinien wie für Erwachsene. Die Häufigkeit der Anwendung soll sich stets an der klinischen Wirksamkeit im Einzelfall orientieren. [...]Es liegen <b>keine Daten aus klinischen Studien zur Dosierung von Haemate bei Kindern</b> vor. (Stand 01/2014)</p> <p><b>Haemoctin®:</b> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. [...] Es liegen <b>ungenügende Erfahrungen über die Behandlung von Kindern unter 6 Jahren</b> vor. (Stand 04/2013)</p> <p><b>IMMUNATE STIM plus®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor).            Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht. [...] Das Produkt ist <b>bei Kindern unter sechs Jahren</b>, die noch nicht häufig mit Faktor VIII-Produkten behandelt wurden, <b>mit besonderer Vorsicht anzuwenden</b>, da systematische klinische Untersuchungen an Kindern nicht durchgeführt wurden. (Stand 07/2012)</p> <p><b>Octanate®:</b> Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel),– Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel,– Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor. Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert. [...] In einer <b>klinischen Prüfung mit 15 Kindern unter 6 Jahren</b> wurde festgestellt, dass die <b>Dosierungsempfehlungen auch für Kinder unter 6 Jahren</b> übernommen werden können. (Stand 01/2013)</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	<p><b>Optivate®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). [...] <b>Kinder unter 6 Jahren:</b> Die empfohlene Dosis beträgt 17 bis 30 I.E./kg. Diese Dosis kann bis zu 3-mal pro Woche gegeben werden, um Blutungen zu verhindern. In den klinischen Studien betrug die mediane Dosierung bei Kindern ≤6 Jahren 24,7 I.E./kg für die Routineprophylaxe und 27,6 I.E./kg, um Blutungen zu behandeln. <b>Kinder über 6 Jahre:</b> Es liegen nur sehr begrenzte Daten über die Verwendung von Optivate® bei Kindern im Alter von 6 bis 12 Jahren vor. (Stand 06/2012)</p> <p><b>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®:</b> Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. [...] Die Sicherheit und Wirksamkeit von Voncento in der <b>Anwendung bei Kindern &lt;12 Jahre wurde nicht untersucht.</b> (Stand 08/2013)</p> <p><b>Wilate 450/900®:</b> Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). [...] Zur Anwendung von Wilate <b>bei Kindern unter 6 Jahren sind bisher keine ausreichenden Daten</b> vorhanden. (Stand 11/2010)</p>
<b>andere</b>	
Desmopressin H01B A02 OCTOSTIM® MINIRIN®	<p><b>OCTOSTIM®:</b> Bei ausreichender Wirksamkeit zur Kontrolle von Blutungen sowie zur Blutungsprophylaxe vor kleineren chirurgischen Eingriffen oder Zahnextraktionen im ambulanten Bereich bei Patienten mit – leichter Hämophilie A (Faktor-VIII-Aktivität &gt;5%), – leichtem bis mittelschwerem von-Willebrand-Jürgens-Syndrom (ausgenommen Typ IIB, III), – Thrombozytendysfunktion (Störung der Blutplättchenfunktion. [...] Da keine therapeutischen Erfahrungen vorliegen und insbesondere bei nicht-kontrollierter Flüssigkeitszufuhr und wiederholter Anwendung die Gefahr einer Wasserintoxikation (Wasservergiftung) besteht, <b>darf OCTOSTIM Dosierspray bei Säuglingen und Kindern unter 4 Jahren nicht angewendet werden, es sei denn, die Behandlung wird vom Arzt als zwingend notwendig angesehen.</b> (Stand 01/2014)</p> <p><b>MINIRIN®:</b> parenteral als Antihämorrhagikum: – zur Steigerung der Faktor VIII-Gerinnungsaktivität vor Operationen, Zahnextraktionen und nach Unfällen bei leichter bis mittelschwerer Hämophilie A und von-Willebrand-Jürgens-Krankheit bei ausreichender Wirksamkeit.</p> <p><b>Dosierungsangaben für Säuglinge, Kleinkinder, Kinder, Erwachsene</b> in Tabelle 2 (Stand 12/2013)</p>
Tranexamsäure B02AA02 Cyklokapron®	<p><b>Cyklokapron®:</b> Bei Hypermenorrhoe (zu starke Monatsblutung). Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen aufgrund einer lokalen Hyperfibrinolyse bei: – behandlungsbedürftigem, rezidivierendem Nasenbluten, das durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln ist, z. B. bei Morbus Rendu-Osler-Weber (erbliche Teleangiectasien) – zur Verhinderung von Rezidivblutungen nach traumatischem Hyphaema (Nachblutung in die vordere Augenkammer nach stumpfem Augentrauma). Zur Prophylaxe und Behandlung von Blutungen nach operativen Eingriffen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, (z. B. nach Prostatektomie, nach Konisation der Zervix u. a. m.). Zur vorbeugenden Behandlung zur Verhinderung des Auftretens von Ödemen bei hereditärem Angioödem (Schwellungsneigung im Unterhautgewebe an verschiedenen Körperstellen sowie Schleimhäuten, einschließlich Kehlkopf und Rachen). Bei den folgenden Krankheitsbildern empfiehlt sich die Weiterbehandlung mit Cyklokapron Filmtabletten nach Rücksprache mit einem hämostaseologisch erfahrenen Arzt. Zur Prophylaxe und Weiterbehandlung von Blutungen aufgrund lokaler und generalisierter Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind (z. B. in Verbindung mit der Gabe von Desmopressin (DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation beim von</p>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	<p>Willebrand-Jürgens-Syndrom oder der Hämophilie, Prostatakarzinomen mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse, Promyelozytenleukämien) nach intravenöser Vorbehandlung. Zur peroralen Weiterbehandlung und Prophylaxe bei hyperfibrinolytisch bedingten Blutungen bei schwerstkranken Patienten (z. B. Hämoptoe (Bluthusten) bei zystischer Fibrose, Lungenkrebserkrankungen; gastrointestinale Blutungen bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. im Endstadium einer renalen Erkrankung; Hämothorax bei malignem Mesotheliom u. ä.). [...]10.</p> <p><b>Dosierung bei Kindern:</b> Für die derzeit zugelassenen, in Abschnitt 4.1 beschriebenen Indikationen liegt die Dosierung für Kinder im Bereich von 25 mg/kg pro Dosis. Jedoch sind zur Wirksamkeit, Dosierung und Sicherheit für diese Indikationen nur begrenzt Daten verfügbar. (Stand 10/2013)</p>
<p>4- (Aminomethyl)benzoesäure B02AA03 Pamba®</p>	<p>Prophylaxe und Behandlung von Blutungen oder Blutungsneigungen aufgrund einer lokalisierten oder generalisierten Hyperfibrinolyse, die durch andere therapeutische Maßnahmen nicht ausreichend zu behandeln sind, beispielsweise:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Gabe von Desmopressin (Desamino-D-Arginin Vasopressin, DDAVP) aus hämostaseologischer Indikation bei v. Willebrand-Syndrom oder Hämophilie A,</li> <li>• als Antidot bei Blutungen unter fibrinolytischer Therapie,</li> <li>• bei Prostatakarzinomen mit paraneoplastisch induzierter Hyperfibrinolyse,</li> <li>• bei Promyelozytenleukämien.</li> </ul> <p>Die Einnahme darf nur unter Kontrolle oder nach Rücksprache mit einem Hämostaseologen erfolgen. [...] <b>Zur Anwendung bei Kindern liegen keine Untersuchungen vor.</b> (Stand 11/2012)</p>
<p>mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 FEIBA NF 500 E/1000 E®</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei <b>Hämophilie-A-Patienten mit FVIII Inhibitor</b></li> <li>- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX Inhibitor</li> <li>- Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI.</li> </ul> <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem <b>in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie</b> eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen. [...] <b>Kinder und Jugendliche: Die Erfahrung bei Kindern unter 6 Jahren ist begrenzt;</b> die Dosierung sollte sich an den Empfehlungen für Erwachsene orientieren und ist an den klinischen Zustand des jeweiligen Kindes anzupassen. (Stand 02/2014)</p>
<p>Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven® 1 mg/2 mg/5 mg/8 mg</p>	<p>NovoSeven® wird <b>angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</b> bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten <b>mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX &gt; 5 Bethesda- Einheiten (BE)</b></li> <li>- bei Patienten <b>mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist</b></li> </ul>

## II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- bei Patienten mit erworbener Hämophilie bei Patienten mit angeborenem Faktor VII-Mangel</li> <li>- bei Patienten mit Thrombasthenie Glanzmann mit Antikörpern gegen Glykoprotein IIb/IIIa und/oder HLA und mit früherem oder aktuellem Refraktärzustand auf Transfusion von Thrombozytenkonzentraten. [...]</li> </ul> <p><b>Kinder und Jugendliche:</b> Die bisherigen klinischen Erfahrungen rechtfertigen keine generelle Unterscheidung in der Dosierung für Kinder und Erwachsene, obwohl Kinder eine raschere Clearance aufweisen als Erwachsene. Daher können bei Kindern höhere rFVIIa-Dosen als bei erwachsenen Patienten erforderlich sein, um ähnliche Plasmakonzentrationen zu erhalten (Stand 12/2013)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen



### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „**Hämophilie A**“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am **9.5.2014** abgeschlossen. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (einschl. NHS CRD-Datenbanken), MEDLINE (PubMed), Leitlinien.de (ÄZQ), AWMF, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. ESMO, DGHO-Onkopedia, NICE). Bei der Recherche wurde keine Sprachrestriktion vorgenommen. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab **221** Quellen, die anschließend nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies **11** Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

### Abkürzungen

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
CI	Konfidenzintervall
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DDAVP	Desmopressin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NIHR HSC	National Institute for Health Research Horizon Scanning Centre
pdFVIII	Aus Plasma gewonnenes Faktor VIII Präparat
QoL	Quality of Life
rFVIII	Rekombbinantes Faktor VIII Präparat
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschte Ereignisse
vCJD	Creutzfeldt-Jakob disease
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

## IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p><b>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).</b> Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A14-04, Version 1.0, Stand: 10.04.2014. IQWiG-Berichte Nr. 218. Köln: IQWiG, 2014</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt.</p> <p>Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.</li> </ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Daher stützt der pU seine Aussagen zum Zusatznutzen auf weiteren Überlegungen, für die er verschiedene Publikationen und Statistiken aufführt. Er beschreibt eine „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“, welche sich aus seiner Sicht durch die Markteinführung von Turoctocog alfa ergeben. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.</p> <p>Die vom pU dargelegten Überlegungen sind insgesamt nicht geeignet, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.</p> <p>Tabelle 2: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Anwendungsgebiet</th> <th style="text-align: left;">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> <th style="text-align: left;">Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)</td> <td><b>Rekombinante<sup>b</sup></b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b></td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	<b>Rekombinante<sup>b</sup></b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b>	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	<b>Rekombinante<sup>b</sup></b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b>	Zusatznutzen nicht belegt					

## Cochrane Reviews

<p><b>Iorio et al.</b> Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. <b>2011</b>; (9): CD003429.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit von Faktor VIII und Faktor IX Präparaten zur Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und B.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Kinder und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A oder B aller Schweregrade  <b>Intervention:</b> Faktor VIII und Faktor IX Präparate  <b>Komparator :</b> Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen  <b>Endpunkt:</b> Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus  <b>Methodik:</b> Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien  <b>Suchzeitraum</b> (Aktualität der Recherche): 1966 bis 2011  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten:</b> Studien: Gesamt: 6; Faktor VIII: 5 Studien zu moderater bis schwerer Hämophilie A (2 offene RCTs, 3 cross-over Studien). Patienten: Gesamt: 142; Faktor VIII: 132.</p>
	<p>Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. Placebo bei Hämophilie A (1 cross-over trial, 9 Personen zwischen 13 und 17 Jahren eingeschlossen)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Blutungshäufigkeit:</b> stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren).</li> <li>• <b>Tage im Krankenhaus:</b> stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40).</li> </ul> <p>Primär- und Sekundärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten vs. on demand treatment bei Hämophilie A (2 RCTs, Studie 1: 65 Personen unter 30 Monate und Studie 2: 40 Personen unter 7 Jahre)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Blutungshäufigkeit:</b> stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: RR 0.3 (CI 0.12 bis 0.76), hohe Heterogenität (<math>I^2=99%</math>).</li> <li>• <b>Gelenkblutungen:</b> stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: 0.22 (95% CI 0.08 to 0.63), hohe Heterogenität (<math>I^2=98%</math>).</li> <li>• <b>Lebensqualität:</b> stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: MD 32.73 (95% CI 22.30 bis 43.16).</li> </ul> <p><b>UE:</b> Keine stat. signifikanten Unterschiede bei Infektionen und Bildung von Hemmkörpern.</p>
	<p>3. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>There is evidence from RCTs and observational studies that the use of prophylactic clotting factor concentrate is effective in decreasing the frequency of joint bleeds and in partially preventing or slowing down the development of arthropathy.</p>

## Systematische Reviews

<p><b>Berntorp et al.</b> Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. Haemophilia <b>2012</b>; 18 (2): 158-65.</p> <p>Siehe auch Berntop et al. 2011</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A und B. Die Studie ist Teil eines HTA aus Schweden.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie A oder B  <b>Intervention:</b> Faktor VIII Präparate  <b>Komparator:</b> k.A.  <b>Endpunkt:</b> QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentrationsinfusionen bis zur Blutstillung, lebensbedrohliche Blutungen, andere Blutungen, Hemmkörperbildung, Hospitalisierungsrate  <b>Methodik:</b> Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Keine gepoolten Ergebnisse  <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> 1985 bis 2010  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. K.A. zu Anzahl der Patienten</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine ausreichende Evidenz um einen Unterschied in der Effektivität zwischen rekombinanten und plasmatisch erzeugten Faktor VIII Präparaten nachzuweisen.</li> <li>• Keine ausreichende Evidenz um einen Unterschied in der Effektivität zwischen verschiedenen Dosierungen nachzuweisen.</li> <li>• Evidenz aus einem RCT und weiteren nicht-randomisierten Studien, für die prophylaktische Behandlung mit Faktor VIII Präparaten zur Reduktion von Gelenkblutungen und starken Blutungen im Vergleich zur Behandlung on demand. Die Auswirkungen auf die Bildung von Hemmkörpern ist unbekannt.</li> </ul>
	<p>4. Hinweise durch FB Med</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien wurde laut Methodenbeschreibung durchgeführt, ist aber nicht hinreichend erläutert.</p>
<p><b>Castro et al.</b> The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. Indian J Hematol Blood Transfus <b>2012</b>; 1-11.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade  <b>Intervention:</b> current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren)  <b>Komparator:</b> conventional interventions  <b>Endpunkt:</b> k.A.  <b>Methodik:</b> Systematischer Review von kontrollierten und nicht-</p>

	<p>kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse  <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> Ab 1970 bis k.A.  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae.</li> <li>• Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO).</li> <li>• The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (&lt; than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 UI/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (0.63 ± 1.35 vs. 4.89 ± 3.57 respectively P&lt;0.001).</li> <li>• A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII IU/Kg three times a week, and is currently considered the gold standard of care. This protocol is recommended by the WFH, WHO, the UK Haemophilia Centre Doctors Organization and the Medical and Scientific Advisory Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available.</li> <li>• The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.</li> </ul>
	<p>4. Hinweise durch FB Med</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien wurde laut Methodenbeschreibung durchgeführt, ist aber nicht hinreichend erläutert.</p>
<p><b>Coppola et al.</b> Thrombotic adverse events to</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Thrombotische unerwünschte Ereignisse bei Patienten mit Hämophilie</p>

<p>coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia <b>2012</b>; 18 (3): e173-e187.</p>	<p>und von Willebrand Syndrom, die mit Faktorkonzentraten behandelt werden.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit Hämophilie und Willebrand Syndrom  <b>Intervention:</b> Faktor-Substitutionstherapie  <b>Komparator:</b> k.A.  <b>Endpunkt:</b> Unerwünschte Ereignisse, thrombotische Ereignisse  <b>Methodik:</b> systematischer Review von prospektiven Studien  <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> 1990 bis 2011  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> Gesamt: 77 Studien, Hämophilie A: 45 Studien, 423 Patienten</p> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p><b>Thrombotische unerwünschte Ereignisse:</b> 2 bei 4.420 Patienten mit Hämophilie A. (Event rates were low in HA, with the number of documented patients and infusions, being observed approximately 1 in every 2000 patients and every 500 000 infusions).  <b>Unerwünschte Ereignisse gesamt:</b> 423 bei 4.420 Patienten mit Hämophilie A.</p> <p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The analysis of safety data from the 71 analyzed studies, involving 5579 patients receiving 27 different factor concentrates (20 plasma-derived and 7 recombinant products), clearly shows that the risk of thrombotic AEs to product infusion is small and mostly represented by mild AEs.</p> <p>5. Hinweise durch FB Med</p> <p>Eine Qualitätsbewertung der eingeschlossenen Studien wurde nicht vorgenommen.</p>
<p><b>Franchini et al.</b>  Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013 update. Semin Thromb Hemost <b>2013</b>; 39 (7): 752-66.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit schwerer Hämophilie A.</p> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit schwerer Hämophilie A die aus Plasma gewonnene oder rekombinante Faktor VIII Präparate erhalten  <b>Intervention:</b> Faktor VIII Präparate  <b>Komparator:</b> keiner  <b>Endpunkt:</b> Entwicklung von Hemmkörpern  <b>Methodik:</b> Systematischer Review und Meta-Analyse von prospektiven Studien  <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> 1966 bis 2013  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 28 Studien, 1421 Patienten</p>

	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern zwischen plasmatischen und rekombinanten Faktor VIII Präparaten.</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern je nach Klasse des rekombinanten Produkts.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Among recombinant FVIII recipients, overall inhibitor rates were higher in patients treated with first generation recombinant FVIII (0.31; 95% CI: 0.26–0.37), or with second-generation B-domain-deleted (0.30; 95% CI: 0.24–0.37), and third-generation full-length (0.26; 95% CI: 0.20–0.33), than among those treated with second-generation full-length recombinant FVIII products (0.17; 95% CI: 0.07–0.37). However, the observed incidence rates failed to exhibit significant changes due to subtypes by multilevel, mixed effects logistic analysis.</li> </ul>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>The results of our systematic review and meta-analysis, performed using selective quality criteria, do not support the hypothesis that the different types of FVIII products confer different risks of inhibitor development. More solid information on the inhibitor risk associated with the use of plasma-derived and recombinant products are expected to be generated from the randomized controlled SIPPET study, which is currently ongoing.</p>
<p><b>Iorio et al.</b> Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. <i>J Thromb Haemost</i> <b>2010</b>; 8 (6): 1256-65.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Entwicklung von Hemmkörpern in der Therapie mit Faktor VIII Präparaten bei zuvor unbehandelten Patienten mit Hämophilie A.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> unbehandelte Patienten mit Hämophilie A aller Schweregrade. Patienten, die anders als mit Plasmaderivaten behandelt worden waren wurden als unbehandelt angesehen, ebenso wie Patienten, die weniger als 5 Expositionstage mit Plasma aufwiesen</p> <p><b>Intervention:</b> Faktor VIII Präparate</p> <p><b>Komparator:</b> keine</p> <p><b>Endpunkt:</b> Entwicklung von Hemmkörpern</p> <p><b>Methodik:</b> Systematischer Review und Meta-Regression von Beobachtungsstudien</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> 1970 bis 2009</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 24 Studien, 2094 Patienten (Großteils schwer bis mittelschwere Hämophilie A)</p> <hr/> <p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Patienten, die mit rekombinanten Faktor VIII Präparaten behandelt wurden, entwickeln statistisch häufiger Hemmkörper. Die Aussage ist jedoch nicht belastbar, da eine hohe Heterogenität vorliegt und die</p>

Effekte maßgeblich auf Unterschiede im Studiendesign zurückzuführen sind.

- In patients treated with rFVIII, the inhibitor development rate was significantly higher than in those patients treated with pdFVIII (27.4% vs. 14.3%, Cochran Q = 11.7, P < 0.001). Hohe Heterogenität.
- The event rate was significantly higher when the analysis was limited to patients with severe HA (pdFVIII = 15.9%, 95% confidence interval 10.5–23.3; rFVIII = 34.5%, 95% confidence interval 29.3–40.1; Cochran Q = 14.2; P < 0.001) or to moderate plus severe patients (pdFVIII = 15.4%, 95% confidence interval 11.1– 21.0; rFVIII = 28.5%, 95% confidence interval 25.1–32.2; Cochran Q = 13.6; P < 0.001).
- In the sensitivity and multivariate analysis, retrospective studies overestimate the inhibitor development rate, and inhibitor testing frequency, study period and follow-up duration appeared to explain a significant proportion of the variability observed in inhibitor detection rate between pdFVIII and rFVIII products.

#### 4. Anmerkungen/Fazit der Autoren

This systematic review demonstrates that rFVIII concentrates are associated with a higher incidence rate of inhibitor development than pdFVIII concentrates, both in the frame of an overall analysis and in the analysis of studies reporting parallel cohorts. However, this effect became progressively less important when all inhibitors, high responding inhibitors or non-transient inhibitors were analysed. In the sensitivity and multivariate analysis, retrospective studies overestimate the inhibitor development rate, and inhibitor testing frequency, study period and follow-up duration appeared to explain a significant proportion of the variability observed in inhibitor detection rate between pdFVIII and rFVIII products. Purity of pdFVIII concentrates did not affect inhibitor rate, but adequate data were not available to enable assessment of the influence of FVIII treatment intensity.



## Leitlinien

<p><b>Richards et al.</b> A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010; 149 (4): 498-507.</p>	<p>Leitlinie der United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization. Bestätigt durch die British Committee for Standards in Haematology</p>
	<p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <p>Literaturrecherche in der Cochrane Database und in MEDLINE. Unklar ob systematisch gesucht wurde. Suchzeitraum ist nicht angegeben. Konsensusprozess und Review der Leitlinie durch die Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology und das sounding board of the British Society of Haematology. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.</p> <p><b>LoE und GoR</b></p> <p>Entsprechend des GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation ) Verfahrens:</p> <p>grade 1: 'recommended, grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality randomized clinical trials</p>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p><u>Kinder und Jugendliche</u></p> <p>Die Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten bei Kindern mit schwerer Hämophilie zur Prävention von Gelenkblutungen, Arthropathie und verbesserter Lebensqualität wird auf Basis eines RCTs (<i>Manco-Johnson et al. 2007: n= 65, Durchschnittsalter 1,6 Jahre, durchschnittliches Follow-Up: 48 Monate. Intervention: prophylaktische Gabe von Faktor VIII Präparaten. Kontrolle: episodische Infusion von Faktor VIII Präparaten bei Vorliegen einer Gelenkblutung. Ergebnisse: stat. signifikant höhere Rate von Gelenkschäden, Gelenkblutungen und Blutungen gesamt in Kontrollgruppe</i>) und mehrerer retrospektiver Kohortenstudien empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• It is recommended that children with severe haemophilia receive prophylactic infusions of factor VIII with the aim of preventing haemarthroses and other bleeding episodes. (GoR 1, LoE A).</li> </ul> <p>Dosierung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxis should consist of a factor VIII concentrate dose (25–50 iu/kg) administered ideally every 48 h unless circumstances dictate otherwise, such as the need for attendance at the haemophilia centre for prophylaxis administration. If three times a week administration is used, the practice of giving a higher dose on the third day is not recommended. An additional dose should be considered in order to ensure that the maximum interval between doses does not exceed 48 h (GoR 2, LoE B).</li> <li>• The minimum dosage of factor concentrate that prevents breakthrough</li> </ul>

	<p>bleeds should be used. Daily injections can significantly reduce the amount of concentrate required to prevent bleeds and maintain trough factor levels &gt;1 iu/dl and should be considered in very active older boys or where breakthrough bleeds are occurring on a less frequent prophylactic regimen (GoR 2, LoE C).</p> <p><u>Erwachsene</u></p> <p>Generell wird die Fortsetzung der Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten auch im Erwachsenenalter empfohlen. Für einige Patienten (ca. 30%) kann eine zielgerichtete Therapie erreichbar sein.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Adolescent and adult patients with severe haemophilia should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. (GoR 2, LoE B).</li> <li>• In some individuals who have demonstrated a much milder phenotype, adapting formal prophylaxis to a more targeted policy may be considered but in such cases, there must be an agreed plan for monitoring and reintroduction of prophylaxis if necessary. (GoR 2, LoE C).</li> <li>• It has been shown that approximately 30% of young adults with severe haemophilia can stop regular prophylaxis; these patients continue with targeted prophylaxis for specific activities (basiert auf einer Kohortenstudie).</li> </ul>
<p><b>Srivastava et al.</b> Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia <b>2013</b>; 19 (1): e1-47.</p>	<p>Leitlinie der World Federation of Hemophilia</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <p>Keine Angabe zur Literatursuche, Konsensusprozess und Review der Leitlinie. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.</p> <p><b>LoE und GoR</b></p> <p>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence. Siehe Anhang</p> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Faktor VIII Präparate</b></p> <p>Für Patienten mit Hämophilie A sind Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Es wird keine Empfehlung für rekombinante oder plasmatische Präparate gegeben. Desmopressin kann zur Kontrolle von Blutungen bei leichter (und möglicherweise bei moderater) Hämophilie eingesetzt werden, allerdings nicht bei Kindern unter 2 Jahren.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (Kein LoE angegeben).</li> <li>• The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited</li> </ul>

bleeding disorders (LoE 5).

- The WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived concentrates and the choice between these classes of product must be made according to local criteria.
- The risk of prion-mediated disease through plasma-derived products exists. In the absence of a reliable screening test for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), and with no established manufacturing steps to inactivate the vCJD prion, this problem is currently being handled by excluding plasma from all donors perceived to be at risk.
- FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben).

### **Desmopressin**

- Administration of desmopressin (DDAVP) can raise FVIII level adequately (three to six times baseline levels) to control bleeding in patients with mild, and possibly moderate, hemophilia A. Testing for DDAVP response in individual patients is appropriate. (LoE 3).
- DDAVP may be the treatment of choice for patients with mild or moderate hemophilia A when FVIII can be raised to an appropriate therapeutic level because it avoids the expense and potential hazards of using a clotting factor concentrate (LoE 3).
- Each patient's response should be tested prior to therapeutic use, as there are significant differences between individuals. The response to intranasal desmopressin is more variable and therefore less predictable (LoE 3).
- DDAVP is particularly useful in the treatment or prevention of bleeding in carriers of hemophilia (LoE 3).
- Due to water retention, DDAVP should be used with caution in young children and is contraindicated in children under 2 years of age who are at particular risk of seizures secondary to cerebral edema due to water retention (LoE 4).

### **Tranexamsäure**

- Regular treatment with tranexamic acid alone is of no value in the prevention of hemarthroses in hemophilia (LoE 4).
- It is valuable, however, in controlling bleeding from skin and mucosal surfaces (e.g., oral bleeding, epistaxis, menorrhagia) (LoE 2).

Tranexamic acid is particularly valuable in the setting of dental surgery and may be used to control oral bleeding associated with eruption or shedding of teeth (LoE 4).

### Dosierung:

- The dose is calculated by multiplying the patient's weight in kilograms by the factor level in IU dL<sup>-1</sup> desired, multiplied by 0.5.
- FVIII should be infused by slow IV injection at a rate not to exceed 3 mL per min in adults and 100 units per min in young children, or as specified

in the product information leaflet (LoE 5).

Suggested plasma factor peak level and duration of administration  
(when there is no significant resource constraint)

Type of hemorrhage	Hemophilia A	
	Desired level (IU dL <sup>-1</sup> )	Duration (days)
Joint	40–60	1–2, may be longer if response is inadequate
Superficial muscle/no NV compromise (except iliopsoas)	40–60	2–3, sometimes longer if response is inadequate
Iliopsoas and deep muscle with NV injury, or substantial blood loss		
Initial	80–100	1–2
Maintenance	30–60	3–5, sometimes longer as secondary prophylaxis during physiotherapy
CNS/head		
Initial	80–100	1–7
Maintenance	50	8–21
Throat and neck		
Initial	80–100	1–7
Maintenance	50	8–14
Gastrointestinal		
Initial	80–100	7–14
Maintenance	50	
Renal	50	3–5
Deep laceration	50	5–7
Surgery (major)		
Pre-op	80–100	
Post-op	60–80	1–3
	40–60	4–6
	30–50	7–14
Surgery (minor)		
Pre-op	50–80	
Post-op	30–80	1–5, depending on type of procedure

NV, neurovascular.

### Desmopressin

- 4 lg mL<sup>-1</sup> for intravenous use
- 15 lg mL<sup>-1</sup> for intravenous and subcutaneous use
- 150 lg per metered dose as nasal spray

A single dose of 0.3 lg kg<sup>-1</sup> body weight, either by intravenous or subcutaneous route, can be expected to boost the level of FVIII three- to sixfold (LoE 4).

**Chalmers et al.**  
Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. Br J Haematol **2011**; 154 (2): 208-15.

Leitlinie der British Society of Haematology

### Methodik

#### Grundlage der Leitlinie

Literaturrecherche in MEDLINE. Unklar ob systematisch gesucht wurde. Suchzeitraum ab 1990, Ende der Suche nicht angegeben.

Konsensusprozess und Review der Leitlinie durch United Kingdom

	<p>Haemophilia Centre Doctors' Organization. Review durch die Haemostasis and Thrombosis Task Force of the British Committee for Standards in Haematology und das sounding board of the British Society of Haematology. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.</p> <p><b>LoE und GoR</b></p> <p>Entsprechend des GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation ) Verfahrens:</p> <p>grade 1: 'recommended, grade 2: 'suggested'. A: high quality randomized clinical trials, B: moderate quality randomized clinical trials, C: low quality randomized clinical trials</p>
	<p><b>Empfehlungen</b></p> <p>Für Neugeborene mit Hämophilie A sind rekombinante Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Desmopressin darf bei Neugeborenen nicht eingesetzt werden.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recombinant factor VIII concentrate is the treatment of choice for Haemophilia A and should be immediately available (GoR 1, LoE C).</li> <li>• Virally-inactivated fresh frozen plasma 15–25 ml/kg may be given if treatment is urgently required before the diagnosis of haemophilia has been confirmed (GoR 1, LoE C).</li> <li>• Desmopressin should not be given to a neonate as treatment for haemophilia (GoR 1, LoE C).</li> </ul>

## Anhang zu Srivastava et al. 2013

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
<b>How common is the problem?</b>	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
<b>Is this diagnostic or monitoring test accurate?</b> (Diagnosis)	Systematic review of cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**	Mechanism-based reasoning
<b>What will happen if we do not add a therapy?</b> (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case-control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
<b>Does this intervention help?</b> (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the COMMON harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, <i>n</i> -of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
<b>What are the RARE harms?</b> (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or <i>n</i> -of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect			
<b>Is this (early detection) test worthwhile?</b> (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

## Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

### Cochrane Library am 08.05.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	hemophilia* or haemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
#3	factor deficien*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	8 or VIII:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	#1 or #2 or #5 Publication Date from 2013 to 2014

### MEDLINE (PubMed) am 08.05.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#2	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#3	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#4	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search ((#1) OR #2) OR #5
#7	Search (#6) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
#8	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#9	Search (#6) AND #8
#10	Search (#7) OR #9
#11	Search (#10) AND ("2013/02/28"[PDAT] : "2014/05/08"[PDAT])

### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 08.05.2014

Suchschritt	Suchfrage
#1	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]

#2	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#3	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#4	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#5	Search (#3) AND #4
#6	Search ((#1) OR #2) OR #5
#7	Search (((Guideline[Publication Type]) OR Practice Guideline[Publication Type]) OR Consensus Development Conference[Publication Type]) OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type]) OR guideline*[Title]
#8	Search (#6) AND #7
#9	Search (#8) AND ("2013/02/27"[PDAT] : "2014/05/08"[PDAT])

### Cochrane Library am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#1	hemophilia*:ti,ab,kw or haemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#2	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
#3	factor:ti,ab,kw and deficien*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#4	VIII:ti,ab,kw or 8:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
#5	#3 and #4
#6	#1 or #2 or #5: from 2008 to 2013

### PubMed (ohne MEDLINE) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#2	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#3	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#4	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#5	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]
#6	Search (#4) AND #5
#7	Search ((#2) OR #3) OR #6
#10	Search ((#2) OR #3) OR #6 Filters: Technical Report; Systematic Reviews; Meta-Analysis
#11	Search (((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract])) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR

	(meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract])) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
#12	Search (#7) AND #11
#13	Search (#10) OR #12
#14	Search (#10) OR #12 Filters: published in the last 5 years
#15	Search #14 NOT medline[sb]

### MEDLINE (OVID) am 27.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
1	Hemophilia A/
6	(hemophilia* or haemophilia*).ab,ti.
7	(factor and deficien*).ab,ti.
8	("8" or VIII).ab,ti.
9	7 and 8
10	5 or 6 or 9
13	limit 10 to (meta analysis or systematic reviews or technical report)
15	(hta or technology assessment* or technology report*).ab,ti.
16	(systematic* and review*).ab,ti.
17	(systematic* and overview*).ab,ti.
18	"meta-analy*".ab,ti.
19	(meta and analyz*).ab,ti.
20	(meta and analys*).ab,ti.
21	(meta and analyt*).ab,ti.
22	(evidence and based).ab,ti.
23	(review* or overview*).ab,ti.
24	22 and 23
25	(trials or studies or database* or literature or publication* or medline or embase or cochrane or pubmed).ab,ti.
26	"systematic*".ab,ti.
27	(search* or research*).ab,ti.
28	25 and 26 and 27
29	15 or 16 or 17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 24 or 28
30	10 and 29
31	12 or 14 or 30
32	limit 31 to yr="2008 - 2013"

### MEDLINE (PubMed) nach Leitlinien am 26.02.2013

Suchschritt	Suchfrage
#8	Search "hemophilia a"[MeSH Terms]
#9	Search (hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
#10	Search (factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]
#11	Search (VIII[Title/Abstract]) OR 8[Title/Abstract]



Suchschritt	Suchfrage
#12	Search (#10) AND #11
#13	Search ((#8) OR #9) OR #12
#17	Search guideline*[Title]
#18	Search (#13) AND #17
#20	Search ((#8) OR #9) OR #12 Filters: Guideline; Practice Guideline
#21	Search (#18) OR #20
#22	Search (#18) OR #20 Filters: published in the last 5 years

## Literatur

**Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljung R, Ljungberg B, Nilstun T, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J, Lindblom J, Syversson A.** Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand disease. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care (SBU) 2011; (1):

**Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Sawe J.** Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012; 18 (2): 158-65.

**Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD.** The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2012; 1-11.

**Chalmers E, Williams M, Brennand J, Liesner R, Collins P, Richards M.** Guideline on the management of haemophilia in the fetus and neonate. *Br J Haematol* 2011; 154 (2): 208-15.

**Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM.** Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012; 18 (3): e173-e187.

**Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, Morfini M.** Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39 (7): 752-66.

**Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Turoctocog alfa - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A14-04, Version 1.0, Stand: 10.04.2014. IQWiG-Berichte Nr. 218. Köln: IQWiG, 2014. [https://www.iqwig.de/download/A14-04\\_Turoctocog-alfa\\_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf](https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).

**Iorio A, Halimeh S, Holzhauser S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M, Young G, Bidlingmaier C, Brandao LR, Ettingshausen CE, Gringeri A, Kenet G, Knofler R, Kreuz W, Kurnik K, Manner D, Santagostino E, Mannucci PM, Nowak-Gottl U.** Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8 (6): 1256-65.

**Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan Anthony KC.** Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; (9): CD003429.

**Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, Hanley J.** A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149 (4): 498-507.

**Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, Ludlam CA, Mahlangu JN, Mulder K, Poon MC, Street A.** Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19 (1): e1-47.