

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Lonoctocog alfa

Stand: Dezember 2016

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lonoctocog alfa [Behandlung und Prophylaxe der Hämophilie A]

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 Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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))
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016

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 Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lonoctocog alfa B02BD02 AFSTYLA®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). AFSTYLA® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Faktor VIII Präparate	
rekombinant	
Efmoroctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 08/2016).
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinate Antihämophilie Faktor® Kovaltry® Iblias®	<p>ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für <u>alle Altersgruppen</u> indiziert. (Stand 12/2013)</p> <p>Helixate® NexGen: 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 für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> angewendet. (Stand 02/2014)</p> <p>KOGENATE®: 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 für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> angewendet. (Stand 02/2014)</p> <p>Recombinate Antihämophilie Faktor®: 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 <u>für alle Altersklassen</u> vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. (Stand 07/2012)</p> <p>Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden (Stand 02/2016).</p> <p>Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden (Stand 02/2016).
Moroctocog alfa B02BD02 ReFacto®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern <u>aller Altersstufen</u> , einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert. (Stand 10/2012)
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. (Stand 7/2014)
aus menschlichem Plasma gewonnen	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate®	<p>Beriate®: 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. (Stand 11/2012)</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. <p>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. (Stand 06/2013)</p> <p>Haemoctin®: 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. (Stand 04/2013).</p> <p>IMMUNATE STIM plus®: 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. (Stand 07/2012)</p> <p>Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor <p>Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert (Stand 01/2013).</p>
Faktor VIII B02BD06 Fanhdi®	<p>Fanhdi®: 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. (Stand 10/2014)</p> <p>Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Haemate® Optivate® Voncento® Wilate®</p>	<p>kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. (Stand 01/2014)</p> <p>Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012)</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013)</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>
<p>mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt.</p> <p>FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie 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. (Stand 07/2016)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Indikation für die Recherche bei Lonoctocog alfa:	6
Systematische Recherche:.....	6
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse	8
Cochrane Reviews.....	17
Systematische Reviews	19
Leitlinien	26
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	30
Primärstudien	33
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:.....	34
Literatur:.....	35

Indikation für die Recherche bei Lonoctocog alfa:

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Lonoctocog alfa (AFSTYLA ®) kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hämophilie A durchgeführt. Die Suche erfolgte in folgenden Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche wurde am 16.02.2016 beendet (Suchzeitraum eingeschränkt auf die letzten 5 Jahre) und ergab 264 Quellen. Eine Folgerecherche am 31.10.2016 (Suchzeitraum eingeschränkt auf 01.01.2016 bis 31.10.2016) ergab 51 Quellen. Die Treffer wurden in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Für die Synopse wurden nur die Quellen aus den letzten 5 Jahren berücksichtigt. Insgesamt ergab dies 14 Dokumente, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Abkürzungen

ÄZQ	Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
ESMO	European Society for Medical Oncology
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MD	Mean difference
NCI	U.S. National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NHS CRD	National Health Services Center for Reviews and Dissemination
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NOS	Newcastle-Ottawa Scale
RD	Rate difference
STROBE	Strengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	unerwünschtes Ereignis
VAS	visuelle Analogskala
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse

<p>IQWiG, 2014 [10]. Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung</p>	<p>Fragestellung/Ziele: 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. Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. <p>Ergebnis /Fazit: 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. 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" data-bbox="536 1391 1449 1659"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>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>Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</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 fett markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>G-BA, 2014 [4]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über</p>	<p>NovoEight®1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe</p>						

<p>die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa</p>	<p>von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
---	--

<p>IQWiG, 2015 [8]. Simoctocog alfa – Nutzen-bewertung gemäß § 35a SGB V. Dossier-bewertung.</p>	<p>Fragestellung/Ziele: Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate. <p>Ergebnis /Fazit: Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Simoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:</p> <table border="1" data-bbox="539 763 1474 965"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^a</th> <th>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)</td> <td>Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</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 fett markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	Rekombinante^b oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate	Zusatznutzen nicht belegt					
<p>G-BA, 2015 [5] Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Simoctocog alfa (Nuwiq®)₁ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierpflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>						
<p>IQWiG, 2015 [9]. Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p>Ziele der Untersuchung Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports untergliedert sich in 3 Teilfragestellungen: 1) Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. Dies betrifft den Vergleich: - unterschiedlicher Therapiestrategien (anlassbezogen vs. prophylaktisch),</p>						

- verschiedener Faktorpräparate (aus Humanplasma gewonnen bzw. rekombinant),
 - unterschiedlicher Dosierungsregime,
 - unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (primär bzw. sekundär prophylaktisch, Dauer der prophylaktischen Behandlung).
- 2) Eine Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung erfolgt auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung.
- 3) Eine Überprüfung, inwieweit sich aktuelle Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen zur langfristigen Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland auf die in den ersten beiden Fragestellungen identifizierte Evidenz stützen. Die Überprüfung basiert dabei auf Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen, die mithilfe einer Befragung von Behandlungszentren und einer Recherche nach deutschen Behandlungsleitlinien identifiziert werden.

Teilfragestellung 1

Unterschiedliche Therapiestrategien

Für den Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten wurden insgesamt 3 Langzeitstudien identifiziert. Bis vor kurzer Zeit lag Evidenz für den Vergleich dieser unterschiedlichen Therapiestrategien ausschließlich aus 2 Studien bei Kleinkindern und Kindern vor. In der JOS-Studie wurden Kleinkinder mit einem Alter von unter 30 Monaten bei Studieneinschluss bis zum Alter von 6 Jahren beobachtet. In der ESPRIT-Studie wurden Kinder, die beim Einschluss zwischen 1 und 7 Jahre alt waren, über einen Zeitraum von 10 Jahren beobachtet. Mit der kürzlich abgeschlossenen und 2013 publizierten SPINART-Studie liegt nun auch Evidenz für Jugendliche und Erwachsene ab 12 Jahren vor, die über 3 Jahre beobachtet wurden. Eine ausführliche Darstellung und Diskussion der Studien zum Vergleich der unterschiedlichen Therapiestrategien findet sich in Teilfragestellung 2 (Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten).

Hacker MR, Page JH, Shapiro AD, Rich-Edwards JW, Manco-Johnson MJ. Central venous access device infections in children with hemophilia: a comparison of prophylaxis and episodic therapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007; 29(7): 458-464.

Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9(4): 700-710.

Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2013; 11(6): 1119-1127.

Manco-Johnson MJ, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Corrigendum: Randomized, controlled, parallel-group trial of routine prophylaxis vs. on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A (SPINART). *J Thromb Haemost* 2014; 12(1): 119-122.

Tabelle 1: Studienpool der systematischen Literaturrecherche

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich	Anzahl der abgeschlossenen Studien	Anzahl der laufenden Studien
unterschiedliche Therapiestrategien		
prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII	3	-
unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)		
hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor VIII	-	1
hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor IX	1	-
Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime mit Faktor VIII oder Faktor IX	3	-
unterschiedliche Faktorpräparate		
Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem vs. Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad	5	-
rekombinantes vs. plasmatisches Faktor-VIII-Präparat	-	1
unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten		
Faktor VIII vs. Faktor VIII / Von-Willebrand-Faktor-Komplex zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren	-	1
hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren	1	-

Tabelle 2: Identifizierte Evidenz je Therapievergleich und Erkrankungssubtyp, differenziert nach Altersgruppen

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich Erkrankungssubtyp / Altersgruppe ^a	unterschiedliche Therapiestrategien	unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)			unterschiedliche Faktorpräparate		unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
		prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung	hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe	Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime	Faktorpräparat mit niedrigerem vs. Faktorpräparat mit höherem Reinheitsgrad	rekombinantes vs. plasmatisches Faktor VIII-Präparat	Faktor VIII vs. Faktor VIII / Von-Willebrand-Faktor-Komplex	hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime
Hämophilie A	Kinder	2	(1)	3	4	(1)	(1)	1
	Jugendliche und Erwachsene	1	-	3	5	-	(1)	-
Hämophilie B	Kinder	-	1	1	-	-	-	-
	Jugendliche und Erwachsene	-	1	1	-	-	-	-

^a: Studien, die Kinder und Erwachsenen eingeschlossen haben oder für die keine Angaben zum Alter vorliegen, wurden beiden Altersgruppen zugeordnet. In 2 Studien wurden Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. In einer Studie (BI 4.022 / 7I-301 HA-A [Beriate-P Studie]) wurden Jugendliche ab 14 Jahre eingeschlossen. Diese Studie wurde daher ausschließlich der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. In einer weiteren Studie (SPINART) konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahre eingeschlossen werden, tatsächlich war aber der jüngste eingeschlossene Patient 15 Jahre alt. Daher wird auch diese Studie der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet.
Die Felder enthalten jeweils die Anzahl der Studien, die zu dem jeweiligen Therapievergleich für den betrachteten Erkrankungssubtyp beziehungsweise die betrachtete Altersgruppe vorliegen (Anzahl laufender Studien in Klammern)

Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime

Insgesamt 5 Studien untersuchten unterschiedliche prophylaktische Therapieregime, von denen 1 Studie jedoch noch nicht abgeschlossen ist. In 3 Studien wurde jeweils eine Standardprophylaxe (bspw. 3-mal wöchentlich 25 bis 40 IE/kg) im Vergleich zu einem alternativen prophylaktischen Therapieregime (patientenindividuelle Dosierungen auf der Basis von pharmakokinetischen Parametern) untersucht, 2 weitere Studien (davon eine laufende Studie) untersuchten standardprophylaktische Therapieregime mit jeweils unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Dosierungen. Dabei liegen Ergebnisse aus 3 dieser Studien [7,72,75] erst seit Kurzem öffentlich vor (Publikation

beziehungsweise Registerbericht zwischen 2011 und 2012), sodass die Evidenzlücken teilweise gefüllt werden konnten.

7. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3): 359-367.

72. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014; 20(3): 398-406.

75. Lindvall K, Astermark J, Björkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia* 2012; 18(6): 855-859.

Unterschiedliche Faktorpräparate

Die 5 Studien, in denen jeweils ein Faktorpräparat mit niedrigerem im Vergleich zu einem Faktorpräparat mit höherem Reinheitsgrad untersucht wurde, sind überwiegend in den 1980er beziehungsweise zu Beginn der 1990er-Jahre durchgeführt worden. Die Intervention beziehungsweise Vergleichstherapie stellten ausschließlich aus Humanplasma gewonnene Faktorpräparate dar, die zu jener Zeit einzig verfügbaren Wirkstoffgruppe. Rekombinant gewonnene Faktorpräparate standen erst im Laufe der 1990er-Jahre therapeutisch zur Verfügung. Dabei erscheint es durchaus erstaunlich, dass bislang noch keine Evidenz aus abgeschlossenen Langzeitstudien zum direkten Vergleich von aus Humanplasma gewonnenen Faktorpräparaten gegenüber rekombinanten Faktorpräparaten vorliegt. Diese Lücke wird voraussichtlich nach Beendigung der SIPPET-Studie [87] erstmals gefüllt werden. Die Studie untersucht primär, ob Unterschiede in der Inhibitorenbildung zwischen plasmatischen und rekombinanten Präparaten bestehen.

Das Swedish Council on Health Technology Assessment diskutiert hierzu, dass die pharmazeutischen Unternehmen offensichtlich keine wissenschaftliche Grundlage für verschiedene Faktorpräparate vergleichende Studien sähen, da es angesichts kleiner heterogener Patientengruppen und erwarteter kleiner Unterschiede fraglich sei, ob diese gezeigt werden können [2]. Zudem erfordere die Zulassung keine vergleichenden Studien über einen längeren Zeitraum [9,12].

2. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand Disease: a systematic review. Stockholm: SBU; 2011. (SBU-Rapports; Band 208E). URL: <http://sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Blodarsjuka/Treatment%20of%20Hemophilia%20A%20and%20B.pdf>.

9. European Medicines Agency. Guideline on the clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor VIII products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109692.pdf.

12. European Medicines Agency. Guideline on clinical investigation of recombinant and human plasma-derived factor IX products [online]. 21.07.2011 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2011/08/WC500109691.pdf.

87. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, Santagostino E. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 5): 65-68.

Fazit aus Teilfragestellung 2

Im Folgenden wird das Fazit der vorliegenden Nutzenbewertung getrennt nach Altersgruppen dargestellt. Insgesamt lagen zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII eine Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie 2 Studien bei Kindern vor.

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen

Für die prophylaktische gegenüber der anlassbezogenen Behandlung

mit Faktor VIII gibt es

- einen Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,
- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes, gemessen mittels VAS auf dem EQ-5D-Fragebogen sowie hinsichtlich des Schmerzes, bezogen auf den Teilbereich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen, gemessen mittels VAS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens,
- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gelenkfunktion aufgrund fehlender Daten, sowie keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität, lebensbedrohlicher Blutungen, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie hinsichtlich des Teilbereichs des aktuellen Schmerzes, gemessen mittels NRS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens,
- keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden im Hinblick auf SUE, Abbrüche wegen UE sowie das spezifische UE Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder). Zu Infektionen an der Kathetereinstichstelle, Thromboembolien und katheterassoziierten Thrombosen liegen keine Daten vor.

Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Jugendlichen und Erwachsenen mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.

Studien mit Kindern

Aufgrund der insgesamt unzureichenden Datenqualität lässt sich für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern nur für wenige Endpunkte eine Aussage zum Zusatznutzen treffen.

Für die prophylaktische gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII gibt es

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,
- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes sowie des Schmerzes aufgrund fehlender Daten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten, keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und katheterassoziierte Thrombosen aufgrund fehlender Daten sowie im Hinblick auf Infektionen an der Kathetereinstichstelle, SUE, Abbrüche wegen UE und die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten.

Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Kindern mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.

<p>G-BA, 2016 [3]. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015): Efmoroctocog alfa (Elocta®)1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2016 [7]. Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A15-54</p>	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Efmoroctocog alfa gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 18.12.2015 übermittelt.</p> <p>Ergebnisse Der pU legt keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Direkter Vergleich Aus seiner Informationsbeschaffung identifizierte der pU keine randomisierte oder nicht randomisierte direkt vergleichende Studie zum Vergleich von Efmoroctocog alfa mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, weder zur Prophylaxe noch zur anlassbezogenen Behandlung.</p> <p>Weitere Untersuchungen Aufgrund des Fehlens vergleichender Studien führt der pU einen nicht adjustierten historischen Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch, allerdings nur zur prophylaktischen Behandlung. Der Studienpool des pU zum Nachweis des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa umfasst insgesamt 8 Studien, 1 Studie zu Efmoroctocog alfa und 7 Studien zur Vergleichstherapie. Der vorgelegte nicht adjustierte historische Vergleich ist für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa nicht geeignet, da er auf einem unvollständigen Studienpool basiert und zudem inhaltlich inadäquat ist. Zum einen setzt der pU seine eigene Fragestellung für die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht um, da er die Einschlusskriterien hinsichtlich der Population (nur Patienten ab 12 Jahren mit moderater bis schwerer Hämophilie) und der Vergleichstherapie (nur rekombinante Faktor-VIII-Präparate) einschränkt. Der pU beschränkt seine Analysen zudem auf die beiden Endpunkte annualisierte Blutungsepisoden und Verbrauch an Faktor-VIII-Präparaten. Für die Nutzenbewertung sind jedoch</p>

	<p>grundsätzlich alle verfügbaren Ergebnisse aus den Endpunkt-kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und unerwünschte Ereignisse heranzuziehen.</p> <p>Zum anderen ist die Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie fehlerhaft und dadurch unvollständig: Die bibliografische Recherche und die Selektion sind ungeeignet, die Studienregisterrecherche fehlt gänzlich. Bereits mit einer orientierenden Recherche lassen sich mehrere Studien identifizieren, die für die Fragestellung des pU potenziell relevant sind.</p> <p>Zusammenfassung</p> <p>Insgesamt legt der pU keine relevanten Daten für die Bewertung des Zusatznutzens von Efmoroctocog alfa vor. Es gibt daher keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Zusatznutzen von Efmoroctocog alfa ist nicht belegt.</p>
--	--

Cochrane Reviews

<p>Iorio A et al, 2011 [11].</p> <p>Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B</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>Population: Kinder und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A oder B aller Schweregrade</p> <p>Intervention: Faktor VIII und Faktor IX Präparate</p> <p>Komparator : Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen</p> <p>Endpunkt: Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus</p> <p>Methodik: Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): The Coagulopathies Trials Register is compiled from electronic searches of the Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials) (updated each new issue of The Cochrane Library) and quarterly searches of MEDLINE and the prospective handsearching of one journal – Haemophilia; Date of the most recent search of the Group’s Coagulopathies Trials Register: 07 April 2011.</p> <p>We performed additional searches on MEDLINE (from January 1966 to 14 February 2011), and EMBASE (from 1988 to 14 February 2011) (both on the OVID platform) and CENTRAL (Issue 4, 2010).</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: 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>Qualitätsbewertung der Studien: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Ergebnisse</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"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren). • Tage im Krankenhaus: stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40). <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"> • Blutungshäufigkeit: stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: RR 0.3 (CI 0.12 bis 0.76), hohe Heterogenität ($I^2=99\%$).

- **Gelenkblutungen:** stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: rate ratio 0.22 (95% CI 0.08 to 0.63), hohe Heterogenität ($I^2=98\%$).
- **Lebensqualität:** stat. signifikant zu Gunsten von Prophylaxe mit Faktor VIII Präparaten: MD 32.73 (95% CI 22.30 bis 43.16).

UE: Keine stat. signifikanten Unterschiede bei Infektionen und Bildung von Hemmkörpern.

Critical appraisal:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding (performance bias and detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Aronstam 1976	?	+	+	+	+	?
Aronstam 1977	?	?	+	+	+	?
Carlsson 1997	?	?	-	+	+	?
Gringeri 2011	+	+	+	+	+	-
Manco-Johnson 2007	?	+	+	+	+	+
Morfini 1976	?	+	-	?	+	?

4. Fazit der Autoren:

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.

Systematische Reviews

<p>Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), 2011 [14].</p> <p>Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease. A systematic Review</p>	<p>Fragestellung</p> <p>This review aims to assess – from medical, economic, and ethical perspectives – different dosing strategies for replacement therapy using coagulation factor concentrates to treat patients with hemophilia A and B and von Willebrand disease.</p> <p>The overriding questions have been:</p> <ul style="list-style-type: none"> • What are the short-term and long-term effects of different treatment strategies? • What methods are available to treat hemophilia patients that have developed inhibitors against factor concentrates? <hr/> <p>1. Methodik Qualitatives Review</p> <p>Population: patients with hemophilia A and B, with and without inhibitors, and patients with von Willebrand disease (VWD) of all ages treated with recombinant or plasma-derived factor VIII or factor IX concentrates, recombinant coagulation factor VIIa, activated prothrombin complex concentrate or factor concentrate containing von Willebrand factor (VWF) and factor VIII (FVIII).</p> <p>Intervention: Administration of intravenous recombinant or plasma-derived factor VIII and factor IX concentrates, recombinant coagulation factor VIIa or activated prothrombin complex concentrates and factor concentrates containing von Willebrand factor (VWF) and factor VIII (FVIII).</p> <p>Komparator: nicht präspezifiziert</p> <p>Endpunkt:</p> <p>Number of bleeding episodes o • r bleeding frequency.</p> <ul style="list-style-type: none"> — Joint bleeding (clinic, joint score, x-ray) — Number of infusions of factor concentrate to stop bleeding — Life-threatening hemorrhages (hospitalisation, need for transfusion) — Other bleeding — Care days • Quality of life measurements • Tolerance development, defined as the absence of measurable inhibitors and, if applicable, normal half-life and recovery. • Resource use — Orthopaedics — Surgery — Sick leave – disability pension — School absenteeism <p>Methodik:</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): 1985 bis Frühjahr 2010</p>
--	---

	<p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten: k.A. (Zusammenstellung in Tabellen)</p> <p>Systematic reviews, meta-analyses, randomised and controlled trials and observational studies.</p> <p>Number of patients Hemophilia A, at least 20 patients, Hemophilia B, at least 10 patients, Hemophilia A/B with inhibitors, at least 5 patients, von Willebrand disease, at least 20 patients</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: GRADE</p> <p>Strong scientific evidence (⊕⊕⊕⊕) Based on high or medium quality studies with no factors that weaken the overall assessment.</p> <p>Moderately strong scientific evidence (⊕⊕⊕○) Based on high or medium quality studies with isolated factors that weaken the overall assessment.</p> <p>Limited scientific evidence (⊕⊕○○) Based on high or medium quality studies having factors that weaken the overall assessment.</p> <p>Insufficient scientific evidence (⊕○○○) Scientific evidence is deemed insufficient when scientific findings are absent, the quality of available studies is low, or studies of similar quality present conflicting findings.</p>
	<p>2. Ergebnisse</p> <p>Hämophilie A</p> <p>In general, very few prospective controlled clinical studies have been conducted. Many of the review articles and articles including expert comments build on the same basic data from small, non-randomised observational studies, and case studies of which some are industry initiated.</p> <p>Treatment with factor VIII concentrate has a documented effect on acute bleeding episodes and to prevent bleeding in surgery. Although the number of patients in each study is limited, the results regarding high efficacy in treatment of bleedings and in surgery are consistent. Even if there are few randomised studies, evidence is accumulating that early start of primary prophylaxis with factor VIII concentrate may prevent the development of hemophilic arthropathy later in life.</p> <p>The number of studies regarding long-term follow up data in hemophilia A and B is limited and no randomised trials have been performed except the study of Manco-Johnson reported in the previous section of this report. However, to conclude from these studies it seems that starting early prophylaxis is important but optimal dosing and frequency of dosing is still an area requiring further studies. For the future, there is a need for prospective long-term follow-up studies evaluating different prophylactic regimens.</p> <p>Zusammenfassung:</p>

- The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in effects between recombinant and plasma-derived factor concentrates in replacement therapy for hemophilia A and B.
- The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in effects between different dosing strategies in replacement therapy with coagulation factor concentrates. Results from one randomised trial, supported by results from several non-randomised studies, suggest fewer joint bleeds and fewer major bleeds in prophylactic replacement therapy compared to on-demand treatment. Furthermore, regular administration of factor VIII starting from early childhood, before the onset of joint bleeds, in patients with severe hemophilia has protective effects against joint damage.
- The scientific evidence is insufficient to determine whether the risk of developing inhibitors against coagulation factors is more, or possibly less, for the prophylactic treatment compared with that seen in the treatment only when necessary on-demand.
- The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in the long-term effects (>6 years of follow-up) of different treatment regimens in hemophilia A and B. Clinical experience and the results from retrospective, observational studies suggest that early prophylactic treatment yields better results than on-demand treatment, but this should be confirmed by prospective, longitudinal studies.
- The scientific evidence is insufficient to determine which doses and dosing intervals are the most effective when using factor concentrates as replacement therapy to inhibit and/or treat bleeding during surgery.

Treatment of patients with inhibitors

- The scientific evidence is insufficient to determine the effects of treating acute bleeds with the bypass agents, recombinant coagulation factor VIIa and activated prothrombin complex concentrate. Observational studies suggest that treatment is superior to no treatment.
- The scientific evidence is insufficient to assess the effects of prophylactic treatment using recombinant coagulation factor VIIa and activated prothrombin complex concentrates to prevent bleeds in patients with hemophilia A and B with inhibitors.
- The scientific evidence is insufficient to appraise the effects of immunotolerance induction using factor VIII or IX concentrates during a given period when the aim is to eliminate antibody formation (inhibitors) against factors VIII and IX in hemophilia patients with inhibitors. Scientific evidence is lacking on immunotolerance induction in treating inhibitors against factor IX.

	<p>3. Fazit der Autoren</p> <p>Siehe oben</p>
<p>Castro HE et al., 2014 [1].</p> <p>The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A.</p> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p>Population: Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade</p> <p>Intervention: current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren)</p> <p>Komparator: conventional interventions</p> <p>Endpunkt: k.A.</p> <p>Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): Medline, Embase, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit ab 1970 bis k.A.</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Studies were ranked based on quality. RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study were scored as ++; when findings came from case and control studies, case studies, observational studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study, or from RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies partially fulfilling criteria for internal validity, they were ranked as +; evidence from the grey literature or case-control studies, case studies, observational studies that did not fulfil any criterion for internal validity were scored 0.</p> <hr/> <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"> • Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae. • 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

	<p>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).</p> <ul style="list-style-type: none"> • The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (< 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 $P < 0.001$). • 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 UI/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. • 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. <p>Critical appraisal: 9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</p>
	<p>4. Fazit der Autoren</p> <p>Literature has largely demonstrated the superior clinical effectiveness of prophylaxis when compared with on-demand therapy. Data from the WFH and WHO proved that prophylaxis is still distant to become universal, and for those countries with the lowest per capita gross national product (GNP) haemophilia healthcare is either inadequate, or there is no care at all.</p>
<p>Franchini M et al., 2013 [2]. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated</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>Population: Patienten mit schwerer Hämophilie A, die aus Plasma gewonnene oder rekombinante Faktor VIII Präparate erhalten Intervention / Komparator: Faktor VIII Präparate The inhibitor incidence among the following categories of FVIII products was analyzed: plasma-derived products, recombinant products including _rst-generation full-length recombinant</p>

<p>patients with severe hemophilia a: a 2013</p>	<p>products (Recombinate, Baxter BioScience, Westlake Village, CA; Kogenate, Bayer Healthcare, Berkeley, CA), second generation full-length recombinant products (Kogenate FS, Bayer Healthcare, Berkeley, CA), second-generation B-domain deleted (ReFacto, Wyeth Pharmaceuticals, Philadelphia, PA, then P_zer, Sandwich, United Kingdom), and third-generation full-length recombinant products (Advate, Baxter BioScience, Westlake Village, CA).</p> <p>Endpunkt: Entwicklung von Hemmkörpern</p> <p>Methodik: Systematischer Review und Meta-Analyse von prospektiven Studien</p> <p>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): MEDLINE (1966 to March week 1, 2013) and EMBASE (1980 to March week 1, 2013)</p> <p>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): 28 Studien, 1421 Patienten</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien: Newcastle–Ottawa and the STROBE (STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology) checklist; The NOS is a 9-point scale that assigns points on the basis of the process of selection of the cohorts or the cases and the controls (0–4 points), of the comparability of the cohorts or the cases and the controls (0–2 points), and of the identification of the exposure and the study outcomes (0–3 points); The STROBE Statement consists of a checklist of 22 items, which relate to the title, abstract, introduction, methods, results, and discussion sections of articles. Eighteen items are common to cohort studies, case-control studies, and cross-sectional studies, and four are specific to each of the three study designs.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Datenbasis: 28 prospective studies, with information on 1,421 patients (490 treated with plasma-derived and 921 with recombinant FVIII concentrates), mittlere bis gute Studienqualität</p> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern zwischen plasmatischen und rekombinanten Faktor VIII Präparaten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rates of inhibitors were 0.23 (95% CI: 0.15–0.33) in patients treated with plasma-derived FVIII and 0.29 (95% CI: 0.26–0.32) in patients treated with different recombinant FVIII preparations. The high-titer inhibitor incidence was similar between plasma-derived and recombinant products (0.16, 95% CI: 0.10–0.26 vs. 0.18, 95% CI: 0.15–0.21) <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern je nach Klasse des rekombinanten Produkts.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.

Critical appraisal:

The quality of the studies, as assessed by the NOS, was high: All the studies met eight of the nine criteria of study quality. The only unmet item was related to comparability criteria, as the studies did not report on statistical methods to adjust for confounding. The quality of reporting, assessed by means of the STROBE checklist, varied among studies. In general, almost all the analyzed studies reported the scientific background, describe setting and locations, included a clear description of the inclusion criteria, and gave a clear definition of outcomes. Less than half of the studies did not provide sufficient information on how the sample size was determined and did not describe measures to reduce potential sources of bias. Sensitivity analysis was rarely reported (6 of 21). All the studies but one did not describe the approach to dealing with missing data or to control confounding or did not describe it clearly. The reporting of the results was variable, but the majority of studies described the characteristics of participants in detail and reported numbers of outcome events. Only one-third of the studies describe clearly statistical methods, but a formal assessment of confounding variables (e.g., odds ratios, risk ratios) was not reported.

4. Fazit der Autoren:

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.

Leitlinien

Srivastava A et al., 2013 [13].

Guidelines for the management of hemophilia.

Leitlinie der World Federation of Hemophilia

Methodik

Grundlage der Leitlinie

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.

LoE und GoR

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)
How common is the problem?	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
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (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
What will happen if we do not add a therapy? (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
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-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
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n 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 (postmarketing 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
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Randomized trial	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
Is this (early detection) test worthwhile? (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

OCERM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence", Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>.
 *Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small. Level may be graded up if there is a large or very large effect size.
 **As always, a systematic review is generally better than an individual study.

Empfehlungen

Prophylactic factor replacement therapy

1. Prophylaxis is the treatment by intravenous injection of factor concentrate to prevent anticipated bleeding.
2. Prophylaxis was conceived from the observation that moderate hemophilia patients with clotting factor level $> 1 \text{ IU dL}^{-1}$ seldom experience spontaneous bleeding and have much better preservation of joint function. [21–24]

21 Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7: 446–52.

22 Löfqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241: 395–400.

23 Nilsson IM, Berntorp E, Löfqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232: 25–32.

24 Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81–90.

3. Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function. (Level 2) [24–29]

24 Aronstam A, Arblaster PG, Rainsford SG, Turk P, Slattery M, Alderson MR et al. Prophylaxis in haemophilia: a double-blind controlled trial. *Br J Haematol* 1976; 33: 81–90.

25 Astermark J, Petrini P, Tengborn L et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105:1109–13.

26 Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb*

Haemost 2006; 4: 1228–36.

27 Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP et al. Effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe haemophilia. *Blood* 2002; 99: 2337–41.

28 Gringeri A, Lundin B, Mackensen SV et al., ESPRIT Study Group. A randomized clinical trial of prophylaxis in children with hemophilia A (the ESPRIT Study). *J Thromb Haemost* 2011; 9: 700–10.

29 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007; 357: 535–44.

4. Prophylactic replacement of clotting factor has been shown to be useful even when factor levels are not maintained above 1 IU dL⁻¹ at all times [26,29,30].

26 Feldman BM, Pai M, Rivard GE et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 1228–36.

29 Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *NEJM* 2007; 357: 535–44.

30 Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7: 99–102.

5. It is unclear whether all patients should remain on prophylaxis indefinitely as they transition into adulthood. Although some data suggest that a proportion of young adults can do well off prophylaxis [31], more studies are needed before a clear recommendation can be made. [32]

31 Fischer K, Van Der Bom JG, Prejs R et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7: 544–50.

32 Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13 (Suppl. 2): 10–5.

6. In patients with repeated bleeding, particularly into target joints, short-term prophylaxis for 4–8 weeks can be used to interrupt the bleeding cycle. This may be combined with intensive physiotherapy or synoviorthesis. (Level 3) [33,34]

33 Kavakli K, Aydogdu S, Taner M et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008; 14: 518–23.

34 Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C, Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006; 12: 82–6.

7. Prophylaxis does not reverse established joint damage; however, it decreases frequency of bleeding and may slow progression of joint disease and improve quality of life.

Faktor VIII Präparate

Für Patienten mit Hämophilie A sind Faktor VIII Präparate die Therapie der Wahl. Es wird keine Empfehlung für rekombinante oder plasmatische Präparate gegeben.

- Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (kein LoE angegeben).
- 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 bleeding disorders (LoE 5). [1, 2]

1 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Saéz A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295–300.

2 Farrugia A. Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates, 2nd edn. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

- 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 (kein LoE angegeben).

- 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 (kein LoE angegeben).
- FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben).

Hemostatic agents

4.1 Clotting factor concentrates

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 bleeding disorders. (Level 5) [1,2]

1 Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Sa´ez A, de Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5: 295-300.

2 Farrugia A. *Guide for the Assessment of Clotting Factor Concentrates*, 2nd edn. Montreal: World Federation of Hemophilia, 2008.

7. For treatment of FIX deficiency, a product containing only FIX is more appropriate than prothrombin complex concentrates, which also contain other clotting factors such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture. Products containing activated clotting factors may predispose to thromboembolism. (Level 2) [7,8]

7 Kim HC, McMillan CW, White GC et al. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992; 79: 568-75.

8 Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34: 747-61.

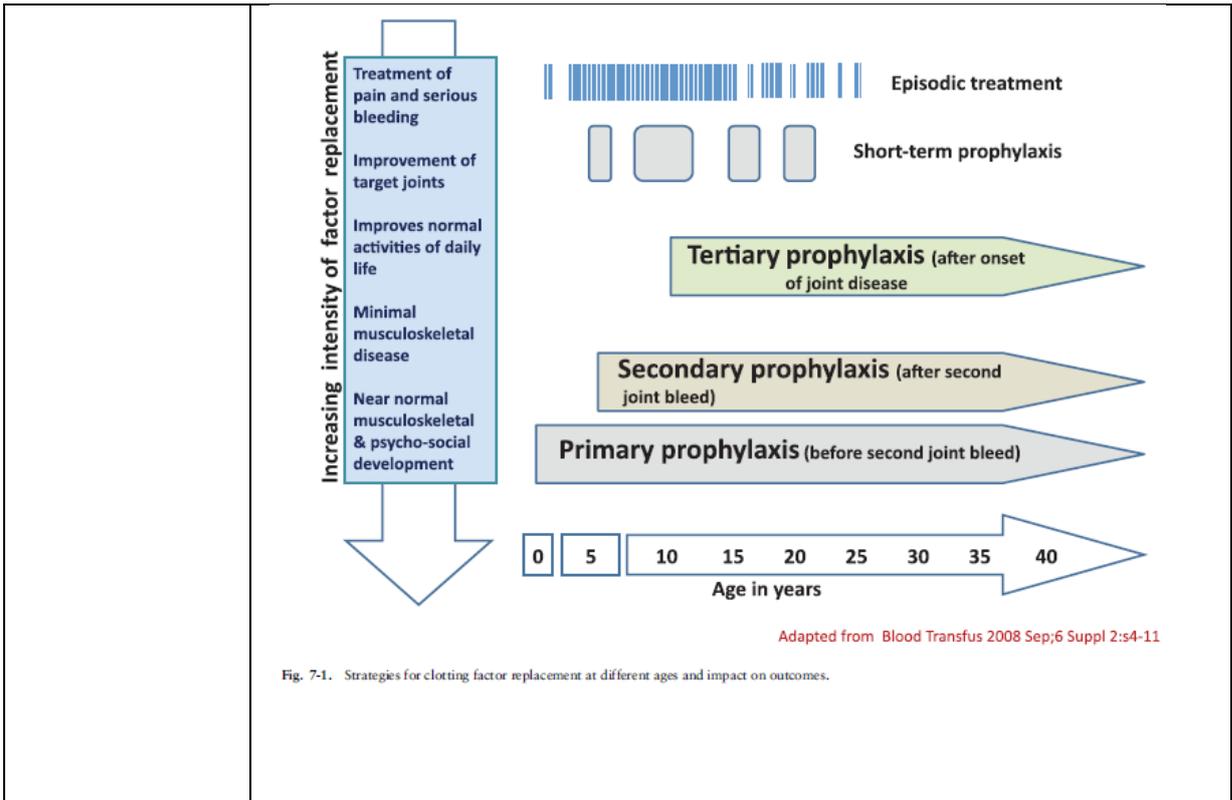


Fig. 7-1. Strategies for clotting factor replacement at different ages and impact on outcomes.

Adapted from Blood Transfus 2008 Sep;6 Suppl 2:s4-11

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p>Oldenburg J & Brackmann HH, 2014 [12]. Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A.</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Zielsetzung: The aim of this study was to establish the extent to which prophylaxis is currently being used in adult patients with severe haemophilia A. • • Methodik: A systematic review of the literature was conducted in 2012. • Eligible studies were those that reported on the use of prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A, and which had complete data for analysis. Two categories were identified: <ul style="list-style-type: none"> - Publications summarizing treatment guidelines (group I) - Publications summarizing the results of national studies or surveys (group II) • <p style="text-align: center;">Treatment of adult patients with severe haemophilia A.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Publication*</th> <th style="text-align: center;">Prophylactic n (%)</th> <th style="text-align: center;">On demand/ Other n (%)</th> <th style="text-align: center;">Total N (%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Biss et al. 2008 [16] (Canada)</td> <td style="text-align: center;">181 (55.4)</td> <td style="text-align: center;">146 (44.6)</td> <td style="text-align: center;">327 (100)</td> </tr> <tr> <td>Walsh and Valentino 2009 [26] (USA)</td> <td style="text-align: center;">203 (42.4)</td> <td style="text-align: center;">276 (57.6)</td> <td style="text-align: center;">479 (100)</td> </tr> <tr> <td>Lucia et al. 2011 [27] (Spain)</td> <td style="text-align: center;">165 (38.2)</td> <td style="text-align: center;">267 (61.8)</td> <td style="text-align: center;">432 (100)[†]</td> </tr> <tr> <td>All publications</td> <td style="text-align: center;">549 (44.3)</td> <td style="text-align: center;">689 (55.7)</td> <td style="text-align: center;">1,238 (100)</td> </tr> </tbody> </table> <p>* Dates shown indicate year of publication. † Type of treatment (on-demand or prophylaxis) was not recorded in one patient.</p> <ul style="list-style-type: none"> • • • Endpunkte: <ul style="list-style-type: none"> - Frequency of use of prophylaxis - Success of withdrawal of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia • • Ergebnisse/Fazit: <ul style="list-style-type: none"> • Group I: Only one publication was identified. This was a summary of a guideline on the use of prophylactic FVIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). <ul style="list-style-type: none"> - For children with severe haemophilia, the guideline recommends that prophylactic infusions of FVIII should be given in order to prevent haemarthroses and other bleeding episodes. - In terms of prophylaxis in adults with severe haemophilia A, the recommendation is that patients should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity. If significant haemarthroses occur after discontinuation of prophylaxis, it is recommended that prophylaxis should be reinstated to prevent further joint damage and maintain quality of life (QoL). According to the guidelines, patients on longterm prophylaxis should have their regimens critically reviewed at least every 6 months and, if no breakthrough bleeds have occurred, a trial of FVIII dose reduction is recommended.+ <p style="font-size: small;">Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V, et al. 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;149:498–507.</p>	Publication*	Prophylactic n (%)	On demand/ Other n (%)	Total N (%)	Biss et al. 2008 [16] (Canada)	181 (55.4)	146 (44.6)	327 (100)	Walsh and Valentino 2009 [26] (USA)	203 (42.4)	276 (57.6)	479 (100)	Lucia et al. 2011 [27] (Spain)	165 (38.2)	267 (61.8)	432 (100) [†]	All publications	549 (44.3)	689 (55.7)	1,238 (100)
Publication*	Prophylactic n (%)	On demand/ Other n (%)	Total N (%)																		
Biss et al. 2008 [16] (Canada)	181 (55.4)	146 (44.6)	327 (100)																		
Walsh and Valentino 2009 [26] (USA)	203 (42.4)	276 (57.6)	479 (100)																		
Lucia et al. 2011 [27] (Spain)	165 (38.2)	267 (61.8)	432 (100) [†]																		
All publications	549 (44.3)	689 (55.7)	1,238 (100)																		

	<ul style="list-style-type: none"> • Group II: Three publications were identified. Combining analysis of the available data from these three published studies suggests that, overall, almost 45% of adult patients with severe haemophilia A are treated with prophylactic regimens of FVIII.
<p>Hoots WK & Shapiro AD, 2016 [6]. Treatment of hemophilia. Uptodate</p>	<p>Population: Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie A oder B Intervention: Faktor VIII Präparate Komparator: k.A. Endpunkt: QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentrationsfusionen bis zur Blutstillung, lebensbedrohliche Blutungen, andere Blutungen, Hemmkörperbildung, Hospitalisierungsrate Methodik: Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Keine gepoolten Ergebnisse Suchzeitraum (Aktualität der Recherche): PubMed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE and other relevant databases Literature review current through: Sep 2016. This topic last updated: Oct 13, 2016. Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt): Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. K.A. zu Anzahl der Patienten Qualitätsbewertung der Studien:</p> <hr/> <p><i>Study quality</i> refers to the scientific quality of an individual study and its capacity to answer a specific question in a reliable way. <i>Evidence grade</i> refers to the appraised strength of the collective body of scientific evidence and its capacity to answer a specific question in a reliable way. SBU uses an international evidence grading system called GRADE. Study design is the primary factor considered in the overall appraisal of each outcome measure. Secondary factors that can increase or decrease the strength of the evidence include: study quality, relevance, consistency, transferability, effect size, data precision, risk of publication bias and other aspects, e.g. the dose-response relationship. <i>Strong scientific evidence</i> (++++) Based on high or medium quality studies with no factors that weaken the overall appraisal. <i>Moderately strong scientific evidence</i> (++++) Based on high or medium quality studies with isolated factors that weaken the overall appraisal. <i>Limited scientific evidence</i> (+++o) Based on high or medium quality studies having factors that weaken the overall appraisal. <i>Insufficient scientific evidence</i> (+ooo) Scientific evidence is deemed insufficient when scientific findings are absent, the quality of available studies is low, or studies of similar quality present conflicting findings. The stronger the evidence, the lower the likelihood that new research findings would affect the documented results within the foreseeable future. <i>Conclusions</i> SBU's conclusions present an overall appraisal of benefits, risks and cost-effectiveness.</p> <hr/> <ul style="list-style-type: none"> • High purity factor VIII concentrates can be used in patients with low responding inhibitor levels (<5 Bethesda units); they may also be utilized in the treatment of life-threatening hemorrhage or emergency surgery in patients with inhibitor levels <10 Bethesda units or moderate inhibitor levels that have been reduced by plasmapheresis or immunoadsorption. • In patients with usual bleeding episodes who are high responders, inhibitor bypassing products are generally employed (eg, activated prothrombin complex concentrates [aPCC; eg, FEIBA], recombinant human factor VIIa • Inhibitor eradication (immune tolerance induction, ITI), requires routine administration of the deficient factor to reset/tolerize the patient's immune system. A variety of ITI protocols exist utilizing a wide range of dosing regimens either with or without immunosuppressive therapy, or via the use of bypassing agents to suppress bleeding episodes. <ul style="list-style-type: none"> • Patients with inherited factor VIII deficiency (Hemophilia A) or factor

	<p>IX deficiency (Hemophilia B) require life-long integrated care, preferably through a comprehensive hemophilia treatment center, as soon as the diagnosis is made.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Where available and when cost is not an issue, we recommend the use of a monoclonal antibody-purified or recombinant factor product for the treatment or prevention of bleeding in patients with hemophilia over the use of fresh frozen plasma, cryoprecipitate, or prothrombin complex concentrates (Grade 1B). • For the dosing of factor replacement in an emergency trauma situation, it is critical to determine if the patient has hemophilia A (factor VIII deficiency) or hemophilia B (factor IX deficiency) and to give the correct product. To raise factor VIII levels from zero to 100 percent, administer 50 international units/kg approximately every 12 hours (based on trough levels). To raise factor IX levels from zero to 100 percent, administer 100 international units/kg approximately every 18 to 24 hours (based on trough levels). For events with less severe bleeding risk than trauma, lower doses may be used. • Factor replacement dosing depends upon the indication (eg, type of bleeding, surgical intervention), the product employed, the weight of the patient, and whether treatment is prophylactic or "on demand." • We recommend the use of prophylactic treatment over "on demand" treatment for the prevention of significant side effects of repeated bleeding episodes (Grade 1A). Prophylactic therapy can be started after the age of three when central venous lines may not be uniformly required or withheld until it is clear that the patient has frequent bleeding episodes. <ul style="list-style-type: none"> • For mild to moderate bleeding in patients with mild hemophilia A (ie, factor VIII levels >5 percent of normal) we suggest the use of desmopressin over factor VIII-containing products (Grade 2C). • Factor VIII-containing products should be employed for those with hemophilia A not meeting these criteria. • Antifibrinolytic therapy is a useful adjunct for stabilizing clots in areas of increased fibrinolysis (eg, oral cavity, nasal bleeding, menorrhagia). (See 'Antifibrinolytic therapy' above.) • Long-term complications of the hemophilias include joint destruction with the possible need for synovectomy or joint replacement, infections transmitted by clotting factor concentrates with or without attendant liver disease, quality of life issues, and age-related comorbidities in the aging hemophilic patient. (See 'Long-term complications' above.)
--	---

Primärstudien

Eine Suche nach Primärstudien wurde nicht in Auftrag gegeben.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie:

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Database of Abstracts of Reviews of Effects, Health Technology Assessment Database) am 30.10.2016

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	hemophilia* or haemophilia*:ti,ab,kw
3	factor deficien* 8:ti,ab,kw
4	factor deficien* VIII:ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	Publication Year from 2016 to 2016

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 30.10.2016

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract]
4	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract]
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4
6	(((((drug[Title/Abstract]) OR (drug therap*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR treat[Title/Abstract]) OR treatment*[Title/Abstract])
7	#5 AND #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND ((((((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])))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND Publication date from 2016/01/01 to 2016/10/30
12	#11 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 30.10.2016

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	#1 OR #2
#4	(#) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] or guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
	(#N) AND Publication date from 2016/01/01 to 2016/10/31

Literatur:

1. **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* 2014;30(1):1-11.
2. **Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E, et al.** 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):752-766.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 01.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Turoctocog alfa, vom 03. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 01.11.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa, vom 07. Mai 2015 [online]. 07.05.2015. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
6. **Hoots WK, Shapiro AD.** Treatment of hemophilia [online]. In: UpToDate. September 2016. 2016. [Zugriff: 01.11.2016]. URL: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-hemophilia/>.
7. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Efmoroctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A15-54 [online]. 30.03.2016. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 01.11.2016]. (IQWiG-Berichte Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015. Köln (GER): IQWiG 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG - Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07 [online]. 28.05.2015. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.

10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A14-08 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 16.02.2016]. (IQWiG-Berichte Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. **Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK.** Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2011(9):CD003429. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD003429.pub4/abstract>.
12. **Oldenburg J, Brackmann HH.** Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. Thromb Res 2014;134 Suppl 1:S33-37.
13. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. Haemophilia 2013;19(1):e1-47.
14. **Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU).** Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease: A Systematic Review. Stockholm (SWE); SBU; 2011.