

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2018-B-076z Rurioctocog alfa pegol

Stand: Mai 2018

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

Rurioctocog alfa pegol [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
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017

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:	
Rurioctocog alfa pegol	<u>Anwendungsgebiet laut Zulassung:</u> <i>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel)</i>
Faktor VIII Präparate	
rekombinante Präparate	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.
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.
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.
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinate Antihämophilie Faktor® Kovaltry® Iblias®	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert. 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 in jedem Alter angewendet. 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 in jedem Alter angewendet. 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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>Recombinante Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen.</p> <p>Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
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 aller Altersstufen, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).

aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate

<p>Faktor VIII B02BD02 Beriate®</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®</p> <p>Haemoctin</p> <p>IMMUNATE STIM plus®</p> <p>Octanate®</p>	<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.</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>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.</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.</p>
--	--

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<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.</p>
<p>Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren</p>	
<p>Kombinationspräparate aus Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex® Cofact®</p>	<p>Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.</p>
<p>Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®</p>	<p>Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.</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. 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.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Weitere Arzneimittel

Emicizumab B02BX Hemlibra®	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Eptacog alfa B02BD08 NovoSeven®	Rekombinanter Faktor VIIa NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen bei folgenden Patientengruppen: <ul style="list-style-type: none">• bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)• bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist [...]

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2018-B-076z (Rurioctocog alfa pegol)

Auftrag von: Abt. AM

bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 11.04.2018

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

Inhalt

Systematische Recherche:	2
Indikation:	2
IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews	11
Systematische Reviews	15
Leitlinien	18
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	28
Literatur	30
Anhang	32

Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Hämophilie A* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 20.02.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, 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 ergab 364 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 17 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel).

Abkürzungen:

AE	Adverse event
aPCC	activated prothrombin complex concentrate
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HRQoL	Health related quality of life
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JOS	Joint Outcome Study
LoE	Level of Evidence
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCC	prothrombin complex concentrate
rFVIIa	recombinant activated factor VIIa
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SoR	Strength of Recommendation
TRIP	Turn Research into Practice Database
UKHCDO	UK Haemophilia Centre Doctors Organization
vCJD	Creutzfeldt-Jakob disease
WHO	World Health Organization

IQWiG Berichte/G-BA Beschlüsse

<p>G-BA, 2011 [8].</p> <p>Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006 in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4 655) vom 30. Dezember 2011 in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p>	<p>Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p> <p>Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren</p> <p>Zu hämostaseologischen/transfusionsmedizinischen Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewahl (z. B. Immuntoleranz, Prophylaxe vs. Bedarfsmedikation, Heimselbstbehandlung) • Präparatewahl (Heimselbstbehandlung, rekombinante vs. Plasmapräparate, Dosis) • Laboruntersuchungen (Klinische Chemie und Blutbild, Blutgruppenbestimmung und weitere immunhämatologische Diagnostik, umfassende Gerinnungsdiagnostik mit Einzelfaktorbestimmungen, Hemmkörperbestimmung- und Titration, immunologische und HLA-Diagnostik) • Infektionsdiagnostik (HIV, Hepatitis B und C etc.) • Transfusion von Blutkomponenten <p>Die Betreuung der Hämophilie-Patienten soll in einem interdisziplinären Team erfolgen.</p> <p>Das Krankenhaus sollte an (inter-) nationalen (prospektiven) Studien und Dokumentationen/Erfassungen (Register) zur Hämo- und Pharmakovigilanz teilnehmen. Die Befähigung zu klinischer Forschung, zur Durchführung klinischer Prüfungen nach § 40 AMG sowie zur Behandlung mit Blutprodukten gemäß §§ 14, 15 TFG sollte vorliegen.</p> <p>Das interdisziplinäre Team soll von einem Internisten (Hämostaseologen oder Hämatologen) oder einem Transfusionsmediziner mit der fakultativen Weiterbildung Hämostaseologie oder einem Pädiater geleitet und koordiniert werden.</p>
<p>G-BA, 2014 [6].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: 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 Hämophilie Patienten handelt.</p> <p>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>Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa</p> <p><u>Siehe auch:</u> IQWiG, 2014 [14].</p>	
<p>G-BA, 2015 [7].</p> <p>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><u>Siehe auch:</u> IQWiG, 2015 [12].</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 substituionspflichtige Hämophilie Patienten 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 [13].</p> <p>Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p>Fragestellung</p> <p>Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports untergliedert sich in 3 Teilfragestellungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. Dies betrifft den Vergleich: <ul style="list-style-type: none"> • unterschiedlicher Therapiestrategien (anlassbezogen vs. prophylaktisch), • 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).

Quellen:

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

Übergordnetes Themengebiet / Therapievergleich Erkrankungssubtyp / Altersgruppe ^a		unterschiedliche Therapiestrategien	unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)			unterschiedliche Faktorpräparate		unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
		prophylaktische vs. on-demand-Behandlung	hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe	Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime	Faktorpräparat mit niedrigerem vs. höherem Reinheitsgrad	Faktorpräparat mit höherem vs. niedrigerem 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 Erwachsene 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 (B1 4.022 / T1-301 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.

Quellen:

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].

Quellen:

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/MC5_00109692.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/MC5_00109691.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 katheterassozierten 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,

	<p>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 gesundheits-bezogenen 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.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 [4].</p> <p>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><u>Siehe auch:</u> IQWiG 2016 [10].</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 substituionspflichtige 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>G-BA, 2017 [5].</p> <p>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 – Lonoctocog alfa</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 4. Januar 2017): Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: 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>

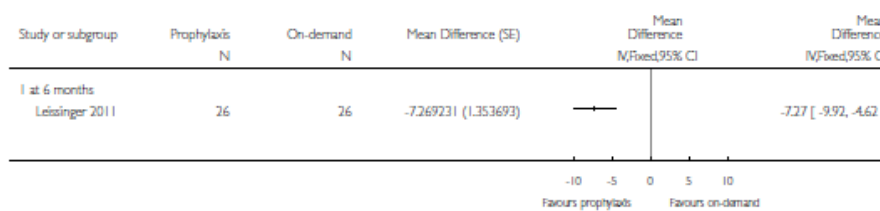
Siehe auch:
IQWiG, 2017
[11].

Cochrane Reviews

<p>Chai-Adisaksopha C et al., 2017 [2].</p> <p>Bypassing agent prophylaxis in people with haemophilia A or B with inhibitors</p>	<p>1. Research question</p> <p>to assess the effects of bypassing agent prophylaxis to prevent bleeding in people with haemophilia A or B and inhibitors</p>
	<p>2. Methods</p> <p>Population: Males of any age with severe congenital haemophilia A or B complicated by high-responding inhibitors to FVIII or FIX, respectively, requiring a bypassing agent as prophylaxis to control or prevent bleeding.</p> <p>Intervention/Comparator: Prophylaxis versus on-demand → Prophylaxis, at any dose, any dosing frequency, and any regimen, of rFVIIa or APCC for preventing bleeding versus each other or no prophylaxis</p> <p>Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):</p> <p><u>Primary outcome:</u> Overall bleeding events (per month)</p> <p><u>Secondary outcomes:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Annualised bleeding rate • Target joint bleeding rate • Annualised joint bleeding rate (AJBR) • Quality of life (QoL) (generic and specific validated scales including EQ-5D, Haem-A-QoL, Haemo-QoL) • Safety of the bypassing agents including adverse events, serious adverse events, or thromboembolic events • Cost and resource utilization when comparing prophylaxis to on-demand treatment regimens, including overall drug utilization <p>Literature search: systematic search to 12 December 2016</p> <p>Number of studies/patients included (total): We included four randomized studies (duration 7 to 15 months) involving 116 males. Two studies compared on-demand treatment to prophylaxis with bypassing agents.</p> <p>Quality assessment of studies: Cochrane risk of bias tool</p>
	<p>3. Results</p> <p>Quality of the studies: Risk of bias was judged to be high in two studies due to the open-label study design and in one study due to attrition bias.</p> <p><i>Note: Only one study included patients with (severe) haemophilia A (Leissingner 2011).</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • In one study (Leissingner 2011 → only haemophilia A patients) (34 males) prophylaxis significantly reduced mean overall bleeding rates (MD: - 7.27 (95% CI -9.92 to -4.62) (low quality evidence), mean number of overall bleeding events per month (MD: -1.10 (95% CI -1.54 to -0.66), mean number of hemarthrosis (MD: -6.60 (95% CI -9.32 to -3.88) (low quality evidence) and mean number of joints that had hemarthrosis (MD: -0.90 (95% CI -1.36 to -0.44).

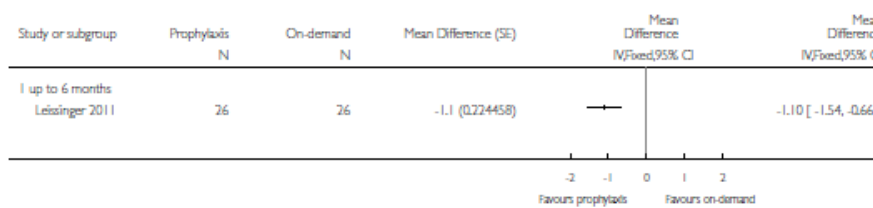
Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 1 Overall bleeding rates total number of bleeding events



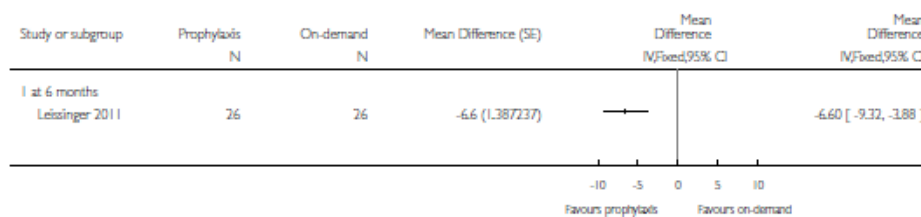
Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 2 Overall bleeding rates number of monthly bleeding events



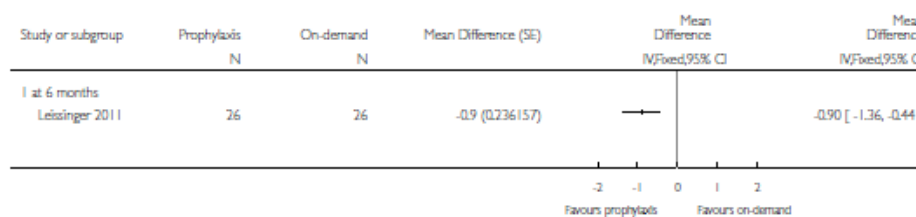
Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 3 Target joint bleeding rate: number of hemarthroses



Comparison: 1 Prophylaxis compared to on-demand anti-inhibitor coagulant complex (AICC) or factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA NF)

Outcome: 4 Target joint bleeding rate: number of joint hemorrhages



- The meta-analysis (haemophilia A and B patients) did not conclusively demonstrate significant benefit of prophylaxis on health-related quality of life as measured by Haem-A-QoL score, EQ-5D total score and utility score, EQ-5D VAS and SF-36 physical summary and mental summary score (low quality evidence for all health-related quality of life analyses).
- The remaining two studies compared dose regimens (studies that included haemophilia A and B patients). The results from one study (22 males) did not conclusively demonstrate benefit or harm of high-dose versus low-dose recombinant activated factor VIIa (rFVIIa) as a prophylaxis for overall bleeding rate, (MD -0.82 (95% CI -2.27 to 0.63) (moderate quality evidence), target joint bleeding rate (MD -3.20 (95% CI -7.23 to 0.83) (moderate quality evidence) and serious adverse events (RR 9.00 (95% CI,

	<p>0.54 to 149.50) (moderate quality evidence).</p> <p>4. <u>Authors' conclusions and comments:</u> The evidence suggests that prophylaxis with bypassing agents may be effective in reducing bleeding in males with haemophilia with inhibitors. However, there is a lack of evidence for the superiority of one agent over the other or for the optimum dosage regimen. Further studies are needed to evaluate the benefits and harms of prophylaxis treatment on health-related quality of life, as well as the effects of dose of bypassing agents on the outcomes.</p> <p>5. <u>Please note:</u> The overall quality of evidence was moderate to low due to imprecision from limited information provided by studies with small sample sizes and incomplete outcome data in one study.</p>
<p>MatinoD et al., 2015 [16].</p> <p>Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors.</p>	<p>1. Research question</p> <p>to determine the clinical effectiveness of recombinant factor VIIa concentrate compared to plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors</p> <hr/> <p>2. Methods</p> <p><u>Population:</u> Children and adults with haemophilia, of all degrees of severity diagnosed by decreased blood levels of functional procoagulant FVIII or FIX and with FVIII or FIX inhibitors of any titre.</p> <p><u>Intervention:</u> Recombinant FVIIa concentrate (rFVIIa)</p> <p><u>Comparator:</u> human plasma-derived concentrates (high-dose human or recombinant FVIII or FIX concentrate; PCCs; aPCC)</p> <p><u>Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):</u></p> <p><i>Primary outcomes</i></p> <p>1. Early cessation of bleeding measured by</p> <p>i) changes on any subjective or objective pain and mobility scale or</p> <p>ii) by the volume of haematoma assessed radiologically at any point in the first 48 hours</p> <p><i>Secondary outcomes</i></p> <p>1. Number of participants requiring additional or alternative treatment</p> <p>2. Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions)</p> <p>3. Correction of abnormal haemostatic laboratory test results</p> <p><u>Literature search:</u> most recent search 23 September 2015</p> <p><u>Number of studies/patients included (total):</u> 2 studies, one included only patients with haemophilia A (N=66 patients); the second study enrolled both haemophilia A and B patients.</p> <p><u>Quality assessment of studies:</u> Cochrane Risk of Bias Tool</p> <hr/> <p>3. Results</p>

	<p><u>Quality of studies:</u> There were some major problems with regards to the way both trials were designed, in relation to knowing which treatment group each person was in (both before the trial was started and during) and also how missing results were handled.</p> <p>→ Participants in both trials included adults and children with severe haemophilia with inhibitors (Astermark 2007; Young 2008). The Astermark trial only included participants with haemophilia A; the Young trial included participants with both haemophilia A and B and did not separately specify the numbers of each.</p> <ul style="list-style-type: none"> • The Astermak trial enrolled 66 participants; however, 14 withdrew prior to treatment or were treated only once. Diaries for a further four participants were not completed (Astermark 2007). The Young trial randomised 42 participants, with 21 completing all three treatment arms. • Both the included trials compared rFVIIa with aPCC. • The trials did not show a difference in how well the two products worked and both were tolerated equally well with no clotting complications. We conclude that both recombinant factor VIIa and plasma-derived concentrates can be used to treat bleeds in people with haemophilia and inhibitors. <p>4. <u>Authors' conclusions and comments:</u> Both the treatments were shown to be effective and safe and can be used to treat bleeding in people with hemophilia with inhibitors, but were not able to prove superiority of one treatment over the other.</p>
--	--

Systematische Reviews

<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. Research question</p> <p>to assess the evidence of different treatment options for haemophilia type A over the past four decades, focusing on the most important technological advances that have influenced the natural course of this “royal disease”.</p>
	<p>2. Methods</p> <p><u>Population:</u> Patients with haemophilia A</p> <p><u>Intervention:</u> current interventions (1970 was set as relevant date since it was the time of starting use of plasma-derived clotting factors)</p> <p><u>Comparator:</u> conventional interventions</p> <p><u>Outcomes (e.g. primary/secondary outcomes):</u> including at least one of these dimensions: bleeding episodes, frequency and importance of adverse effects, potential complications, quality of life, cost-effectiveness, and cost-utility and the development of inhibitors</p> <p><u>Literature search:</u> 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 from 1970</p> <p><u>Number of studies/patients included (total):</u> total of 38 publications were finally included in this qualitative analysis</p> <p><u>Quality assessment of studies:</u> 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>
	<p>3. Results</p> <p><u>Quality of the studies:</u> 9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</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 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).
- 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 IU/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 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.
- 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.
- options to treat haemophilic patients with inhibitors
 - high-doses of human FVIII:
 - use for treating acute bleeding episodes in patients with inhibitors and low responding inhibitors, when the inhibitor levels are between 5 and 10 UB
 - high purity factor VIII (pFVIII):
 - Inhibitors usually respond in a less aggressive form to pFVIII than to hFVIII, in this form factor VIII is neutralized slowly and in a partial form.
 - Allergic transfusion and pyrogenic reactions occur in around 40% of cases, resulting in fever, rash, hives, chills, flushing, shivering, thrombocytopenia and lumbar pain.
 - bypassing agents:
 - Prothrombin Complex Concentrates—PCCs:
 - contain factor II (FII), FVII, factor IX (FIX), factor X (FX) and trace amounts of FVIII, activated FVII and activated FIX
 - can control 50% of mild to moderate bleeding episodes and hemorrhages secondary to dental surgery in a third of cases.
 - adverse effects: dizziness, headache, flushing, pulmonary thromboembolism and myocardial infarction.
 - Usage has been discontinued in recent years in the UK as well as in other European countries
 - Activated Prothrombin Complex concentrate (aP-CCs), FVIII bypassing agent—FEIBA:
 - Activated PCCs contain FII, FVII, FIX, FX and trace amounts of FVIII.
 - efficacy rate for FEIBA in the management of acute bleeding 85% or higher
 - 4% of infusions are associated with the developing of fever, dizziness, chest discomfort, and thrombotic episodes (e.g.

	<p>Myocardial infarction)</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ not the first line of therapy in threatening episodes at least that the inhibitor is so high that does not allow a treatment with factor VIII. <ul style="list-style-type: none"> - Recombinant Factor VIIa (rFVIIa): <ul style="list-style-type: none"> ○ Response judged to be effective in about 80% of cases at 6 hours (for acute bleeding episodes) ○ bleeding frequency was reduced by 45% and 59% during prophylaxis ○ No thromboembolic events were reported during the prophylaxis treatment period - Immune tolerance therapy <ul style="list-style-type: none"> ○ Goal: inhibitor eradication <p>High dose, high frequency of FVIII + maybe FEIBA + maybe extracorporeal immunoadsorption, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, immunosuppressant drugs, Rituximab</p> <hr/> <p>4. <u>Authors' conclusions and comments</u>: 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>
--	---

Leitlinien

<p>Lopez-Fernandez MF et al., 2016 [15].</p> <p>Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors</p>	<p>Aim/Research question:</p> <p>This guideline offers the most comprehensive evaluation of the clinical evidence base to date and should be of considerable benefit to clinicians facing the challenge of managing patients with severe hemophilia A with high-titre FVIII inhibitors.</p>
	<p>Methods</p> <p><u>Basis of guideline development</u></p> <p>A literature search of articles published in the English language up to March 2015 was undertaken using PubMed/Medline and the main international haematology and thrombosis and haemostasis congresses (up to March 2015).</p> <p>The expert panel included nine Spanish haematologists.</p> <p><u>LoE/GoR</u></p> <p>The levels of evidence (LoE) and recommendations were evaluated according to the system developed by the USA Agency for Health Care Policy and Research. Those recommendations based on evidence obtained from at least one good quality randomised-controlled trial (evidence levels Ia and Ib) were designated as grade A. Those based on well conducted non-randomised clinical studies (evidence levels IIa, IIb, III) were designated as grade B and other recommendations based on expert opinion and/or clinical experience (evidence level IV) were rated as grade C.</p> <p><i>Please note: Due to the limited evidence, most recommendations are based on case studies/series (LoE C). This guidelines does not fully conform to an S3 guideline, but was supplemented due to the lack of higher-quality evidence. Recommendations are not directly linked to literature; however, underlying literature is described in the preceding paragraph.</i></p>
	<p>Recommendations</p> <p><u>Number of analysed studies in each prophylactic group:</u></p>

	Time of prophylaxis		
	Pre-ITI	During ITI	Post/No ITI
Prophylaxis*			
Primary	3	1	4
Secondary	4	15	27
Bypassing agent*			
aPCC	3	10	20
rFVIIa	4	6	9
Both	-	-	2
Type of study*			
Case report	2	4	4
Case series	4	9	16
Retrospective study	1	3	3
Prospective not-randomised study	-	-	1
Prospective-randomised trial + subanalysis	-	-	7
Level of evidence (grade of recommendation)*			
Ia (A)	-	-	-
Ib (A)	-	-	7
IIa (B)	-	-	-
IIb (B)	-	-	1
III (B)	1	3	3
IV (C)	6	13	20
Total studies	7	16	31

*Some studies are counted more than once since they include patients in different prophylactic groups

Number of patients included in each prophylactic group:

		Prophylaxis		ITI		
		Primary	Secondary	Pre-ITI	During ITI	Post/No ITI
Number of patients	aPCC	10	262	7	91	174
	rFVIIa	18	148	25	22	119
	Total	28	410	32	113	293

Which patients may benefit from prophylaxis with bypassing agents?

- The panel recommends long-term primary prophylaxis for patients without clinically evident joint damage prior to and during ITI (according to the definition stated in Definition of primary and secondary prophylaxis patients) to prevent recurrence of life threatening or intra-articular bleeds and/or onset of joint damage (Grade C).
- 'Continuation of prophylaxis' with bypassing agents is advised in patients developing inhibitors while receiving primary or secondary prophylaxis with FVIII (Grade C).
- Long-term, continuous secondary prophylaxis is recommended for patients (while awaiting ITI, during ITI or in patients not undergoing ITI or in whom ITI has failed) with clinically evident joint damage or established arthropathy (according to the definition stated in Definition of primary and secondary prophylaxis patients) to prevent recurrence of bleeding events, development of target joints or onset of joint damage and to slow the progression of existing joint damage (Grade C). Improving HRQoL and reducing the impact of bleeds on daily life are also objectives in these

cases.

- Prophylaxis is especially advised in patients in whom the disease has a serious impact on daily life, with affected mobility and functionality, poor HRQoL, frequent absences from school or work, or frequent and long hospitalisations (Grade C).
- Short-term prophylaxis (3–6 months) should be considered for patients requiring active or prolonged physiotherapy until goals are met, in older patients with target joints and prior to episodes of strenuous or high-risk activities (Grade C).

Which agent is recommended for each of the patient groups?

- In patients awaiting ITI, rFVIIa should be the prophylactic agent of choice (Grade C). Should this agent fail or be unavailable, aPCC may be used, taking into account that a transient rise in inhibitor titre may occur.
- During ITI and for those not undergoing ITI or in whom ITI has failed, either aPCC or rFVIIa can be used as prophylactic agents (Grade A). The choice of agent should be made taking into account: age (children or adult patient), previous experience with any of the bypassing agents, patient's preference, pharmacokinetic properties and ease of infusion.
- Simultaneous or sequential administration of both bypassing agents for prophylactic purposes is discouraged (Grade C).

When should prophylaxis be interrupted?

- When prophylaxis is started during the "pre-ITI" period, it should be continued during ITI as the risk of bleeding is still high during this period.
- Prophylaxis during ITI should be interrupted when the inhibitor titre falls below 1–2 BU/ml or when FVIII levels are measurable.
- In all patients, independent of whether they will undergo ITI or not, prophylaxis should be interrupted either when: i) it has been considered to be inefficacious or to have failed; ii) it is difficult or even impossible due to patient refusal, poor venous access or poor adherence; or iii) in patients receiving short-term prophylaxis for specific goals once these have been met.

Are there special safety concerns?

- Despite the limited evidence, both aPCC and rFVIIa appear to be safe for long-term prophylaxis.
- The possibility of an anamnestic response should be considered when using aPCC, especially during the 'pre-ITI' period, although evidence points to a transient effect when compliance is good.
- Laboratory monitoring of fibrinogen and platelet levels is advised when high doses of aPCC are used (100–200 IU/kg/day). Doses should be reduced to 50 IU/kg/day or treatment should be interrupted if a decrease in fibrinogen or platelet levels is apparent.
- Although no serious adverse events have been reported, careful monitoring for possible complications, especially thrombotic episodes, is advisable.
- Risk/benefit of treatment should be assessed in men presenting with cardiovascular risk factors. Should prophylaxis be initiated, strict monitoring of thrombotic adverse events is advisable.
- A peripheral vein should be the route of choice for the delivery of

	<p>prophylaxis via a CVAD and should be used only when strictly necessary and for a limited duration of time. Measures to prevent infections should be adopted.</p>
<p>Collins PW et al., 2013 [3]. Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization</p>	<p>Aim/Research question: to provide healthcare professionals with pragmatic guidance on the management of patients with FVIII/FIX inhibitors although individual patient circumstances may dictate an alternative approach.</p> <hr/> <p>Methods <u>Basis of guideline development</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Update of UK Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO) guidelines on the management of factor VIII/IX (FVIII/IX) inhibitors in congenital haemophilia (Hay et al, 2000, 2006). • Suche in Pubmed (keine Angabe zum Suchzeitraum) • Autorengruppe erstellt Entwurf, Review des Entwurfes durch UKHCDO Beirat, 50 UK haematologists, the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and the British Society for Haematology Committees • None of the authors had conflicts of interest to declare. All authors have made a declaration of interests to the BSH and Task Force Chairs which may be viewed on request. • Recommendations are not directly linked to literature; however, underlying literature is presented as good as possible. • The guideline will be reviewed after 5 years or earlier if significant developments occur. <p><u>Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR):</u> Grade system</p> <p><i>Please note: This guidelines does not fully conform to an S3 guideline, but was supplemented due to the lack of higher-quality evidence.</i></p> <hr/> <p>Recommendations <u>Inhibitor eradication</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Immune toleration induction is recommended for patients with severe haemophilia A and a persistent inhibitor that interferes with prophylaxis or treatment of bleeds at standard doses of FVIII (Grade 1B). • If there is an inadequate decrease in the inhibitor titre (20% reduction over a 6-month period) an alternative strategy may be considered. Options include FVIII dose increase, the introduction of pdFVIII, immunosuppression with rituximab, or stopping ITI (Grade 2C). If there is no adequate response within 6 months after introduction of second-line therapy ITI should be stopped (Grade 2C). • In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor, a trial of on-demand bypassing therapy should precede consideration of ITI, the success rate of which is low in this group. (Grade 1C). • In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor associated

	<p>with a bleeding phenotype similar to acquired haemophilia A, a trial of immunosuppression should be considered (Grade 2C).</p> <p><u>Prophylaxis for inhibitor patients</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Available data strongly support the view that prophylaxis with a bypassing agent is not as efficacious as FVIII/IX, strengthening the recommendation to tolerize an inhibitor early. • Prophylaxis with a bypassing agent should be considered in young children after the first haemarthrosis to reduce the risk of arthropathy (Grade 2C). • If prophylaxis is required in patients awaiting ITI, rFVIIa should be used (Grade 2C). • Prophylaxis with bypassing agents in patients on ITI should undergo a trial reduction when FVIII recovery is measureable and stopped when the Bethesda titre is negative, assuming significant break-through bleeds do not result (Grade 2C). • Prophylaxis may be considered in older patients with recurrent bleeds or progressive arthropathy (Grade 2C). • The choice of product for prophylaxis should be considered on an individual basis, taking into account previous response to treatment, logistics of administration and cost (Grade 2C). • If the initial regimen is unsuccessful, increasing the frequency of infusion is more likely to be effective than increasing the dose (Grade 2C).
<p>Srivastava A et al., 2013 [17].</p> <p>Guidelines for the management of hemophilia.</p>	<p>Aim/Research question: Recommendations for the treatment of hemophilia A</p> <hr/> <p>Methods</p> <p><u>Basis of guideline development</u></p> <p>No information on the literature search, consensus process and review of the guideline. All recommendations are documented with references.</p> <p>Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR): Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels of Evidence</p>

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 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	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	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

OCEBM 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.

Please note: The guideline does not fully conform to an S3 guideline, but was presented due to the lack of higher-grade evidence

Recommendations

Prophylactic factor replacement therapy

- Prophylaxis is the treatment by intravenous injection of factor concentrate to prevent anticipated bleeding.
- 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]

Quellen:

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.

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

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.

- 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].

Quellen:

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.

- 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]

Quellen:

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.

- 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]

Quellen:

33 Kavakli K, Aydogdu S, Taner M et al. Radioisotope synovectomy with rhenium 186 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.

- 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

For patients with hemophilia A, factor VIII preparations are the treatment of choice. There is no recommendation for recombinant or plasmatic preparations.

- 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]

Quellen:

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

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]

Quellen:

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.

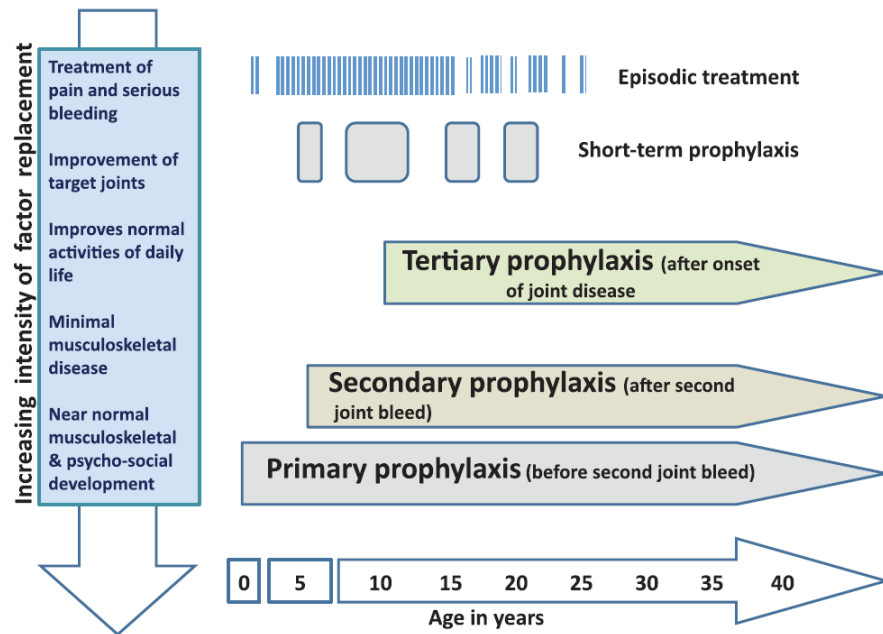
- For treatment of FIX deficiency, a product containing only FIX is more appropriate than prothrombin complex concentrates, which also contain other clotting factors such as factors II, VII, and X, some of which may

become activated during manufacture. Products containing activated clotting factors may predispose to thromboembolism. (Level 2) [7,8]

Quellen:

7 Kim HC, Mc Millan 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.



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

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

Hanley J et al., 2017 [9].

Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline

Aim/Research question:

A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline

Methods

Basis of guideline development

The information contained in this guideline was gathered from an appropriate and pertinent literature search in relation to UK practice. *Please note:* No further details on the literature search

The writing group produced the draft guideline, which was subsequently revised by consensus by members of the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) Advisory Board.

Recommendations are not linked to literature

Level of Evidence (LoE) / Strength of Recommendation (SoR)

LoE: The quality of evidence is graded as high (A), based on high quality randomized clinical trials, moderate (B), low (C) or very low (D).

SoR: GRADE

Strong recommendations (grade 1, 'recommended') are made when there is confidence that the benefits either do or do not outweigh the harm and costs of treatment. Where the magnitude of benefit or not is less certain, a weaker grade 2 recommendation ('suggested') is made. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients, whereas grade 2 recommendations require a more individualized application.

Recommendations

Non - Inhibitor patients - Recommendations

- All patients with severe haemophilia A should be offered home treatment (1B).
- All patients must have an individual treatment protocol that explains the management of joint and other bleeds with instructions on initial dosage, frequency and when to contact the haemophilia centre for advice (1C).
- The initial treatment of early and moderate bleeds should aim for a peak factor VIII of between 50 to 60 IU dL⁻¹. This is equivalent to 25 to 30 IU kg⁻¹ for severe haemophilia A for standard and extended half-life products. Early bleeds often do not require a second infusion, and moderate bleeds often respond to a single infusion but may require up to two infusions (1B).

Inhibitor patients - Recommendations

- Inhibitor patients should be encouraged to be on a home treatment programme and bleeds should be treated as early as possible (1A).
- aPCC 50–100 µg kg⁻¹ or rFVIIa 270 µg kg⁻¹ as a single dose (or 90 µg kg⁻¹ 2–3 hourly) are equally acceptable treatments for joint or soft tissue bleeds with repeated doses as necessary. The frequency of infusion and duration of treatment should be determined by the clinical response (1B).
- Tranexamic acid can be considered as adjunctive therapy to aPCC and rFVIIa (2C).
- Sequential alternating treatment of aPCC and rFVIIa can be considered for the management of limb/life threatening bleeds, and this is associated increased risk of thrombosis (2B).

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 20.02.2018

#	Search
1	[mh Hemophilia A]
2	((haemophil* or hemophil*) and a):ti,ab,kw
3	(haemophil* or hemophil*):ti
4	(factor and (VIII or 8) and deficien*):ti,ab,kw
5	willebrand*:ti,ab,kw
6	#1 or #2 or #3 or #4
	#5 Publication Year from 2013 to 2018

Leitlinien, systematische Reviews, Health Technology Assessments in Medline (PubMed) am 20.02.2018

#	Search
1	Hemophilia A[mh]
2	(haemophil*[tiab] OR hemophil*[tiab]) AND a[tiab]
3	haemophil*[ti] OR hemophil*[ti]
4	factor[tiab] AND VIII[tiab] AND deficien*[tiab]
5	willebrand*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab]))) OR (((((((((((HTA[tiab]) OR technology assessment*[tiab]) OR technology report*[tiab]) OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
8	((#7) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))

#	Search
1	Hemophilia A[mh]
2	(haemophil*[tiab] OR hemophil*[tiab]) AND a[tiab]
3	Haemophil*[tiab] OR hemophil*[tiab]
4	factor[tiab] AND VIII[tiab] AND deficien*[tiab]
5	willebrand*[tiab]
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title])

8	(((#7) AND ("2013/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))
---	--

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. **Chai-Adisaksopha C, Nevitt SJ, Simpson ML, Janbain M, Konkle BA.** Bypassing agent prophylaxis in people with hemophilia A or B with inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2017(9):Cd011441. URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD011441.pub2/abstract>.
3. **Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al.** Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Br J Haematol* 2013;160(2):153-170.
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 – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_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 SGBV – Lonooctocog alfa, vom 20. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3010/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonooctocog-alfa_D-273_BAnz.pdf.
6. **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: 20.02.2018]. 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.
7. **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 – Simooctocog alfa vom 07.05.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simooctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
8. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses zur Ambulanten Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) in der Fassung vom 18. Oktober 2005 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 7 (S. 88) vom 11. Januar 2006, in Kraft getreten am 12. Januar 2006; zuletzt geändert am 15. Dezember 2011, veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 197 (S. 4655) vom 30. Dezember 2011, in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 20.02.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-43-45_rot.pdf.

9. **Hanley J, McKernan A, Creagh MD, Classey S, McLaughlin P, Goddard N, et al.** Guidelines for the management of acute joint bleeds and chronic synovitis in haemophilia: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline. *Haemophilia* 2017;23(4):511-520.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Efmoroctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-54 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2016. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Lonoctocog alfa (Hämophilie A) - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-03 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2017. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 506). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-03_Lonoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Simoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-41 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 20.02.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. Köln (GER): IQWiG; 2015. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
14. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Turoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG; 2014. [Zugriff: 20.02.2018]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
15. **Lopez-Fernandez MF, Altisent Roca C, Alvarez-Roman MT, Canaro Hirnyk MI, Mingot-Castellano ME, Jimenez-Yuste V, et al.** Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors. *Thromb Haemost* 2016;115(5):872-895.
16. **Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A.** Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(12). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004449.pub4/abstract>.
17. **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.

Anhang