

# **Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

**und**

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

**Vorgang: Emicizumab**

Stand: März 2016

## ACE910 (Emicizumab) zur Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A

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

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

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

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

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

Kommt nicht in Betracht.

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

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

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 Hämophilie A

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fach-/Gebrauchsinformation)
<b>Zu bewertendes Arzneimittel:</b>	
ACE910 (Emicizumab)	Geplantes Anwendungsgebiet: ist als Routine-Prophylaxe zur Verringerung der Frequenz oder zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter von $\geq 12$ Jahren mit Hämophilie A indiziert (Patienten ohne Hemmkörper).
<b>Faktor VIII Präparate</b>	
<b>rekombinant:</b>	
Turoctocog alfa NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. (Stand 11/2013)
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinate Antihämophilie Faktor ®	<b>ADVATE®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert. (Stand 12/2013) <b>Helixate® NexGen:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. (Stand 02/2014) <b>KOGENATE®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. (Stand 02/2014) <b>Recombinate Antihämophilie Faktor®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. (Stand 07/2012)
Moroctocog alfa B02BD02 Refacto®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist 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. (Stand 10/2012)

Simoctocog B02BD02 Nuwiq®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. (Stand 7/2014)
<b>aus menschlichem Plasma gewonnen</b>	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Fanhdi® Haemate® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate® Optivate® Voncento 1000 I.E./2400 I.E.® Wilate 450/900®	<p><b>Beriate®:</b> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet. (Stand 11/2012)</p> <p><b>Faktor VIII SDH Intersero®:</b> Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel.</p> <p><b>Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor.</b> 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><b>Fanhdi®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. (Stand 10/2014)</p> <p><b>Haemate®:</b> Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und <b>zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII</b> eingesetzt werden. (Stand 01/2014)</p> <p><b>Haemoctin®:</b> Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert. (Stand 04/2013)</p> <p><b>IMMUNATE STIM plus®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, <b>Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor</b>, 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><b>Octanate®:</b> Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – <b>Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor</b> 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> <p><b>Optivate®:</b> Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012)</p> <p><b>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®:</b> Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013)</p> <p><b>Wilate 450/900®:</b> Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>

Quellen: Fachinformationen



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

**Vorgang: 2015-B-185 Emicizumab**

Auftrag von: Abt. AM  
bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 03.03.2016

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

## Inhalt

Indikation für die Recherche bei Wirkstoff (evtl. Markenname):.....	2
Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:.....	2
Systematische Recherche: .....	2
IQWiG Berichte/ G-BA Beschlüsse.....	4
Cochrane Reviews .....	11
Systematische Reviews.....	13
Leitlinien.....	18
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	20
Primärstudien.....	21
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie: .....	22
Literatur: .....	24

### Indikation für die Recherche:

Routine-Prophylaxe zur Verringerung der Frequenz oder zur Verhinderung von Blutungsepisoden bei erwachsenen Patienten und Kindern im Alter von  $\geq 12$  Jahren mit Hämophilie A (Patienten ohne Hemmkörper).

### Berücksichtigte Wirkstoffe/Therapien:

siehe Übersicht zVT, Tabellen „I. Zweckmäßige Vergleichstherapie“ und „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet.“

### Systematische Recherche:

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und Evidenz-basierten systematischen Leitlinien zur Indikation „Hämophilie A“ durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 16.02.2016 abgeschlossen. 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, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien (z.B. NICE, SIGN). Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 264 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screeningverfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 12 Quellen, 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><b>IQWiG, 2014 [8].</b> Turoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b></p> <p>Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A, bei denen ein angeborener Faktor-VIII-Mangel vorliegt.</p> <p>Der G-BA hat für das Anwendungsgebiet die zweckmäßige Vergleichstherapie wie folgt festgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.</li> </ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b></p> <p>Für die vorliegende Nutzenbewertung wurde keine relevante Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert. Dies entspricht der Einschätzung des pU. Daher stützt der pU seine Aussagen zum Zusatznutzen auf weiteren Überlegungen, für die er verschiedene Publikationen und Statistiken aufführt. Er beschreibt eine „Verbesserung der Versorgungssicherheit“ sowie eine „verbesserte Integration von Hämophilie-Patienten in ein normales soziales Leben“, welche sich aus seiner Sicht durch die Markteinführung von Turoctocog alfa ergeben. Dieser Argumentation wird nicht gefolgt.</p> <p>Die vom pU dargelegten Überlegungen sind insgesamt nicht geeignet, um patientenrelevante Effekte zum Nutzen und Schaden von Turoctocog alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abschätzen zu können.</p> <p>Tabelle 2: Turoctocog alfa: Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</p> <table border="1" data-bbox="453 1406 1369 1570"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></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><b>Rekombinante<sup>b</sup></b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b></td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert.</p> <p>b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	<b>Rekombinante<sup>b</sup></b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b>	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII)	<b>Rekombinante<sup>b</sup></b> oder aus humanem Plasma gewonnene <b>Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b>	Zusatznutzen nicht belegt					
<p><b>G-BA, 2014 [5].</b> Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Turoctocog alfa (NovoEight®) gemäß Fachinformation:</b></p> <p>NovoEight® 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><b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b></p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substitutionspflichtige Hämophilie</p>						

<p>Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Turoctocog alfa</p>	<p>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><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:</b></p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<p><b>IQWiG, 2015 [6]</b> Simoctocog alfa – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Dossierbewertung.</p>	<p><b>Fragestellung/Ziele:</b> 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"> <li>• rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate.</li> </ul> <p><b>Ergebnis /Fazit:</b> 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="459 745 1390 1099"> <thead> <tr> <th>Anwendungsgebiet</th> <th>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></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><b>Rekombinante<sup>b</sup> oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b></td> <td>Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table> <p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU <b>fett</b> markiert. b: Auswahl auf Basis der Angaben des pU im Dossier: Octocog alfa G BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>	Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	<b>Rekombinante<sup>b</sup> oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b>	Zusatznutzen nicht belegt
Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens					
Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)	<b>Rekombinante<sup>b</sup> oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate</b>	Zusatznutzen nicht belegt					
<p><b>G-BA, 2015 [4].</b> Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa</p>	<p><b>Zugelassenes Anwendungsgebiet von Simoctocog alfa (Nuwiq®) gemäß Fachinformation:</b> Simoctocog alfa (Nuwiq®)<sup>2</sup> ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).</p> <p><b>Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</b> <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b> 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><b>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:</b> Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>						
<p><b>IQWiG, 2015 [7].</b> Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p><b>Ziele der Untersuchung</b> 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</p>						

betrifft den Vergleich:

- 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).

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.

#### 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](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](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 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, 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 katheterassozierte 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.
--	-------------------------------------------------------------------------------

## Cochrane Reviews

<p><b>Iorio et al, 2011 [9].</b></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><b>Population:</b> Kinder und Erwachsene mit angeborener Hämophilie A oder B aller Schweregrade</p> <p><b>Intervention:</b> Faktor VIII und Faktor IX Präparate</p> <p><b>Komparator :</b> Placebo, on demand treatment, alternatives Prophylaxeregimen</p> <p><b>Endpunkt:</b> Primär: Blutungshäufigkeit. Sekundär: Schmerzen, radiologische Befunde der Gelenke, Lebensqualität, Gesundheitsstatus</p> <p><b>Methodik:</b> Systematischer Review und Meta-Analysen von RCTs und quasi-randomisierten Studien</p> <p><b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> 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><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten:</b> Studien: Gesamt: 6; Faktor VIII: 5 Studien zu moderater bis schwerer Hämophilie A (2 offene RCTs, 3 cross-over Studien). Patienten: Gesamt: 142; Faktor VIII: 132.</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> 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"> <li>• <b>Blutungshäufigkeit:</b> stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten RD -10.73 (95% CI - 16.55 bis -4.91) (nach 2 Schuljahren).</li> <li>• <b>Tage im Krankenhaus:</b> stat. signifikant zu Gunsten von Faktor VIII Präparaten: RD 0.28 (95% CI 0.20 bis 0.40).</li> </ul>

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)

- **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><b>Berntorp et al., 2012 [1].</b></p> <p>Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment.</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A und B. Die Studie ist Teil eines HTA aus Schweden.</p>
<p>Siehe auch:</p> <p><b>Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU), 2011 [12].</b></p>	<p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten aller Altersklassen mit Hämophilie A oder B  <b>Intervention:</b> Faktor VIII Präparate  <b>Komparator:</b> k.A.  <b>Endpunkt:</b> QoL, Gelenkblutung, Anzahl der Faktorkonzentratinfusionen bis zur Blutstillung, lebensbedrohliche Blutungen, andere Blutungen, Hemmkörperbildung, Hospitalisierungsrate  <b>Methodik:</b> Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien. Keine gepoolten Ergebnisse  <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> PubMed, NHSEED, Cochrane Library, EMBASE and other relevant databases from 1985 to 2010  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> Hämophilie A: 27 Studien, 7 Reviews. K.A. zu Anzahl der Patienten</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b></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.</p> <p><b>Strong scientific evidence (++++)</b>  Based on high or medium quality studies with no factors that weaken the overall appraisal.</p> <p><b>Moderately strong scientific evidence (+++)</b>  Based on high or medium quality studies with isolated factors that weaken the overall appraisal.</p> <p><b>Limited scientific evidence (++)</b>  Based on high or medium quality studies having factors that weaken the overall appraisal.</p> <p><b>Insufficient scientific evidence (+)</b>  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>The stronger the evidence, the lower the likelihood that new research findings would affect the documented results within the foreseeable future.</p> <p><b>Conclusions</b>  SBU's conclusions present an overall appraisal of benefits, risks and cost-effectiveness.</p> <hr/>
<p>Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease: A Systematic Review</p>	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Treatment of haemophilia A and B</p> <p>1. 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 haemophilia A and B.</p> <p>2. 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 randomized trial, supported by results from several non-randomized studies, suggest fewer joint bleeds and fewer major</p>

	<p>bleeds in prophylactic replacement therapy compared with on-demand treatment. Furthermore, regular administration of FVIII starting from early childhood, before the onset of joint bleeds, in patients with severe haemophilia has protective effects against joint damage.</p> <p>3. 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.</p> <p>4. The scientific evidence is insufficient to determine if there are any differences in the long-term effects (&gt;6 years of follow-up) of different treatment regimens in haemophilia 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.</p> <p>5. 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.</p> <p>4.      Fazit der Autoren</p> <p>In most instances, the scientific evidence is insufficient for the questions raised in the review. Concentrates of coagulation factors have good haemostatic effects on acute bleeding and surgical intervention in haemophilia A and B and VWD, but conclusions cannot be drawn about possible differences in the effects of different dosing strategies for acute bleeding and surgery.</p> <p>5.      Hinweise durch FB Med</p> <p>Qualitätsbewertung der Studien wurde laut Methodenbeschreibung durchgeführt, ist aber nicht hinreichend erläutert.</p>
<p><b>Castro et al., 2014 [2].</b> 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> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade  <b>Intervention:</b> current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren)  <b>Komparator:</b> conventional interventions  <b>Endpunkt:</b> k.A.  <b>Methodik:</b> Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse  <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> Medline, Embase, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP</p>

	<p>Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit ab 1970 bis k.A.</p> <p><b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> 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. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae.</li> <li>• Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage irrespective of age (defined as having had no more than one joint bleed). This prophylactic replacement of clotting factor has been recommended as the gold standard of care by the WFH and the World Health Organization (WHO).</li> <li>• The US Joint Outcome Study (JOS), the first RCT that compared prophylaxis and on-demand therapy, included 65 young children (&lt; than 30 months of age), who were randomized to receive prophylaxis versus on-demand treatment (infusions of 25 IU/Kg of FVIII every 2 days for prophylaxis versus on-demand treatment three or more infusions of FVIII, using at least 80 UI/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (<math>0.63 \pm 1.35</math> vs. <math>4.89 \pm 3.57</math> respectively <math>P &lt; 0.001</math>).</li> <li>• A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII 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</li> </ul>

	<p>Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.</li> </ul> <p>Critical appraisal: 9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</p> <hr/> <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><b>Franchini et al., 2013 [3].</b></p> <p>Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia a: a 2013</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> <hr/> <p>2. Methodik</p> <p><b>Population:</b> Patienten mit schwerer Hämophilie A, die aus Plasma gewonnene oder rekombinante Faktor VIII Präparate erhalten  <b>Intervention / Komparator:</b> Faktor VIII Präparate  <b>Endpunkt:</b> Entwicklung von Hemmkörpern  <b>Methodik:</b> Systematischer Review und Meta-Analyse von prospektiven Studien  <b>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</b> MEDLINE (1966 to March week 1, 2013) and EMBASE (1980 to March week 1, 2013)  <b>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</b> 28 Studien, 1421 Patienten</p> <p><b>Qualitätsbewertung der Studien:</b> 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</p>

	the three study designs.
	<p>3. Ergebnisdarstellung</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"> <li>• 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)</li> </ul> <p>Kein statistisch signifikanter Unterschied bei der Entwicklung von Hemmkörpern je nach Klasse des rekombinanten Produkts.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Among recombinant FVIII recipients, overall inhibitor rates were higher in patients treated with first generation recombinant FVIII (0.31; 95% CI: 0.26–0.37), or with second-generation B-domain-deleted (0.30; 95% CI: 0.24–0.37), and third-generation full-length (0.26; 95% CI: 0.20–0.33), than among those treated with second-generation full-length recombinant FVIII products (0.17; 95% CI: 0.07–0.37). However, the observed incidence rates failed to exhibit significant changes due to subtypes by multilevel, mixed effects logistic analysis.</li> </ul> <p>Critical appraisal:</p> <p>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.</p>

	<p>4. Fazit der Autoren:</p> <p><i>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.</i></p>
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Leitlinien

<p><b>Srivastava et al., 2013 [11].</b></p> <p>Guidelines for the management of hemophilia.</p>	<p>Leitlinie der World Federation of Hemophilia</p> <p><b>Methodik</b></p> <p><b>Grundlage der Leitlinie</b></p> <p>Keine Angabe zur Literatursuche, Konsensusprozess und Review der Leitlinie. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.</p> <p><b>LoE und GoR</b></p> <p>Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Question</th> <th>Step 1 (Level 1*)</th> <th>Step 2 (Level 2*)</th> <th>Step 3 (Level 3*)</th> <th>Step 4 (Level 4*)</th> <th>Step 5 (Level 5)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>How common is the problem?</td> <td>Local and current random sample surveys (or censuses)</td> <td>Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**</td> <td>Local non-random sample**</td> <td>Case-series**</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)</td> <td>Systematic review of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding</td> <td>Individual cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding</td> <td>Non-consultative studies, or studies without consistently applied reference standards**</td> <td>Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard"</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)</td> <td>Systematic review of inception cohort studies</td> <td>Inception cohort studies</td> <td>Cohort study or control arm of randomized trial*</td> <td>Case-series or case control studies, or poor quality prognostic cohort study**</td> <td>n/a</td> </tr> <tr> <td>Does this intervention help? (Treatment Benefits)</td> <td>Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials</td> <td>Randomized trial or observational study with dramatic effect</td> <td>Non-randomized controlled cohort/follow-up study**</td> <td>Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>What are the COMMON harms? (Treatment Harms)</td> <td>Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, or of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect</td> <td>Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect</td> <td>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.)**</td> <td>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>What are the RARE harms? (Treatment Harms)</td> <td>Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial</td> <td>Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect</td> <td>Randomized trial</td> <td>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> <tr> <td>Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)</td> <td>Systematic review of randomized trials</td> <td>Randomized trial</td> <td>Non-randomized controlled cohort/follow-up study**</td> <td>Case-series, case-control, or historically controlled studies**</td> <td>Mechanism-based reasoning</td> </tr> </tbody> </table> <p><small>OCEBM Levels of Evidence Working Group. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. <a href="http://www.cebm.net/index.aspx?o=3653">http://www.cebm.net/index.aspx?o=3653</a>.  *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.</small></p> <p><b>Empfehlungen</b></p> <p><b>Prophylactic factor replacement therapy</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Prophylaxis is the treatment by intravenous injection of factor concentrate to prevent anticipated bleeding.</li> <li>2. Prophylaxis was conceived from the observation that moderate hemophilia patients with clotting factor level &gt; 1 IU dL<sup>-1</sup> seldom experience spontaneous bleeding and have much better preservation of joint function. [21–24]</li> </ol> <p>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. <i>Haemophilia</i> 2001; 7: 446–52.</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-consultative 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, or 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
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-consultative 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, or 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																																												

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<sup>-1</sup> 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

	<p>plasmatische Präparate gegeben.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (kein LoE angegeben).</li> <li>• The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders (LoE 5). [1, 2]</li> </ul> <p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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).</li> <li>• 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).</li> <li>• FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben).</li> </ul>
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

### Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

<p><b>Oldenburg &amp; Brackmann, 2014 [10].</b> Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A.</p>	<p><b>Zielsetzung:</b> The aim of this study was to establish the extent to which prophylaxis is currently being used in adult patients with severe haemophilia A.</p> <p><b>Methodik:</b> 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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Publications summarizing treatment guidelines (group I)</li> <li>- Publications summarizing the results of national studies or surveys (group II)</li> </ul> <p><b>Endpunkte:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Frequency of use of prophylaxis</li> <li>- Success of withdrawal of primary prophylaxis in patients with severe haemophilia</li> </ul> <p><b>Ergebnisse/Fazit:</b> <b>Group I:</b> 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).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 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.</li> <li>- In terms of prophylaxis in adults with severe haemophilia A, the</li> </ul>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

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.+

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.

**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.

### **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 16.02.2016**

#	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 2011 to 2016

### SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.02.2016

#	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 ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/16"[PDAT])
12	#11 NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]

### Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.02.2016

#	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 ("2011/02/01"[PDAT] : "2016/02/16"[PDAT])

## Literatur:

1. **Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmstrom M, Ljungberg B, et al.** Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012;18(2):158-165.
2. **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.
3. **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.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa [online]. 07.05.2015. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07\\_AM-RL-XII\\_Simoctocog%20alfa\\_2014-11-15-D-140\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3220/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_TrG.pdf).
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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 - Turoctocog alfa [online]. 03.07.2014. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 16.02.2016]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03\\_AM-RL-XII\\_Turoctocog%20alfa\\_2014-01-15-D-092\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-2871/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_TrG.pdf).
6. **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](https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
7. **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](https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf).

8. **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](https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf).
9. **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>.
10. **Oldenburg J, Brackmann HH.** Prophylaxis in adult patients with severe haemophilia A. Thromb Res 2014;134 Suppl 1:S33-37.
11. **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.
12. **Swedish Council on Health Technology Assessment (SBU).** Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand disease: A Systematic Review. Stockholm (SWE): SBU; 2011.