

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Turoctocog alfa pegol

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

Turoctocog 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
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018

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:	
Turoctocog alfa pegol	
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®	ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für <u>alle Altersgruppen</u> 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 <u>in jedem Alter</u> 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 <u>in jedem Alter</u> angewendet.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Iblias®	<p>Recombinante Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich <u>für alle Altersklassen</u> vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen.</p> <p>Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.</p> <p>Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.</p>
Moroctocog alfa B02BD02 ReFacto®	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungsepisoden bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). ReFacto AF ist zur Anwendung bei Erwachsenen und Kindern <u>aller Altersstufen</u>, einschließlich Neugeborener, geeignet. ReFacto AF enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist folglich nicht für die Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms indiziert.</p>
Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden.</p>
Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten <u>ab einem Alter von 12 Jahren</u> mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).</p>
aus menschlichem Plasma gewonnene Präparate	
Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Haemoclin IMMUNATE STIM plus® Octanate®	<p>Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet.</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel.</p> <p>Haemoclin®: 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</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>(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. Octanate®: Prophylaxe (vorbeugende Dauerbehandlung) und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert.</p>
<p>Faktor VIII B02BD06 Fanhdi® Haemate® Optivate® Voncento® Wilate®</p>	<p>Fanhdi®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann zur Behandlung von erworbenem Faktor-VIII-Mangel eingesetzt werden. (Stand 10/2014) Haemate®: Hämophilie A (kongenitaler FVIII-Mangel): Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels und zur Behandlung von Patienten mit Antikörpern gegen Faktor VIII eingesetzt werden. (Stand 01/2014) Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012) Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013) Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Turoctocog alfa pegol

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	8
1 Indikation	9
2 Systematische Recherche	9
3 Ergebnisse	10
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	10
3.2 Cochrane Reviews	13
3.3 Systematische Reviews	18
3.4 Leitlinien	22
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	28
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	29
Referenzen	30

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.

2 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 05.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, TRIP, SIGN und 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 236 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 11 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2014 [4].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Juli 2014 - Turoctocog alfa

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [5].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Mai 2015 - Simoctocog alfa

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige 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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [6].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Efmoroctocog alfa

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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie):

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [7].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juli 2017 - Lonoctocog alfa

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.

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.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2011 [3].

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)

Anwendungsgebiet Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)

Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren

Zu hämostaseologischen/transfusionsmedizinischen Fragestellungen:

Therapiewahl (z. B. Immuntoleranz, Prophylaxe vs. Bedarfsmedikation, Heimselbstbehandlung)

Präparatwahl (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

Die Betreuung der Hämophilie-Patienten soll in einem interdisziplinären Team erfolgen.

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.

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.

3.2 Cochrane Reviews

Chai-Adisaksopha C et al., 2017 [2].

Bypassing agent prophylaxis in people with haemophilia A or B with inhibitors

Fragestellung

To assess the effects of bypassing agent prophylaxis to prevent bleeding in people with haemophilia A or B and inhibitors

Methodik

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.

Intervention/Komparator:

- 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

Endpunkte:

- Primary outcome:
 - Overall bleeding events (per month)
- Secondary outcomes:
 - 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

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic search to 12 December 2016

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

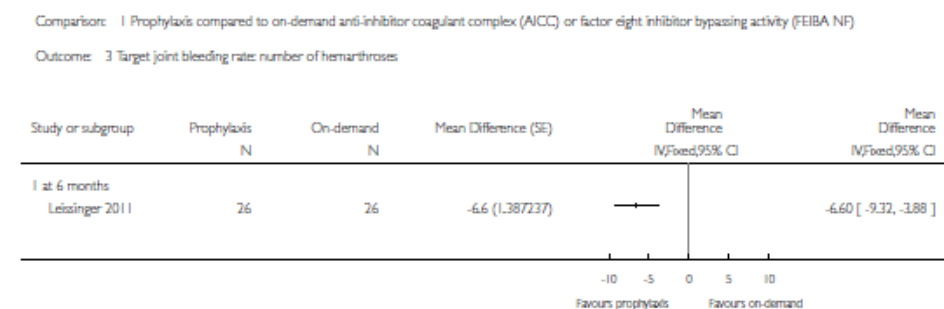
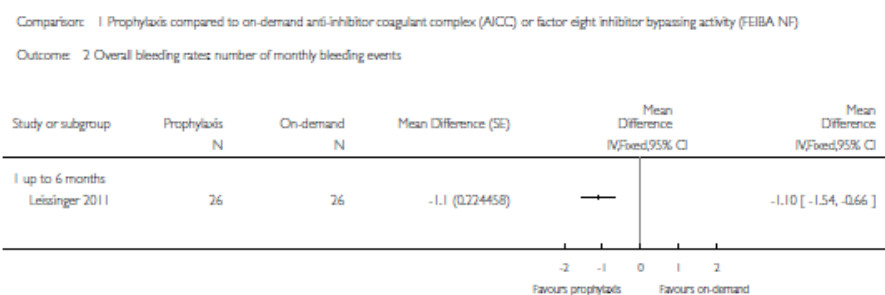
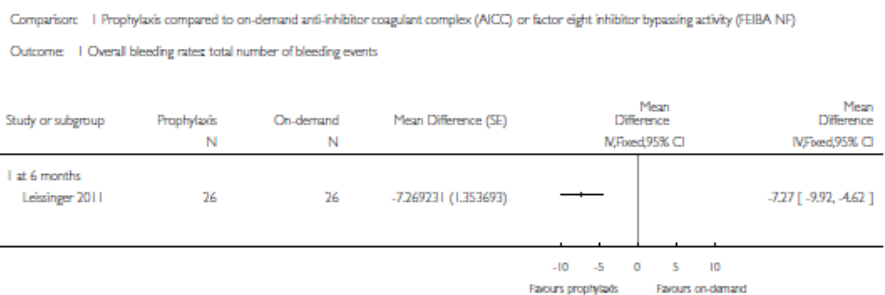
- 4 RCTs (duration 7 to 15 months) involving 116 males. Two studies compared on-demand treatment to prophylaxis with bypassing agents.

Qualität der Studien:

- 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.
- 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.

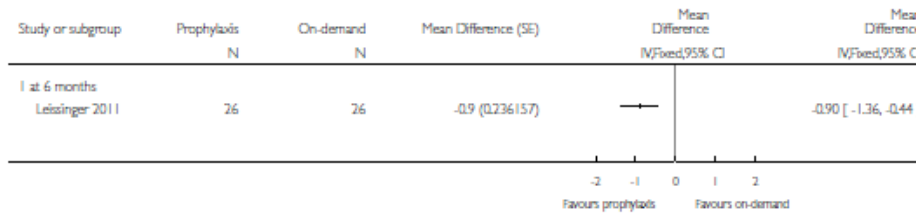
Studienergebnisse:

- **Note:** Only one study included patients with (severe) haemophilia A (Leissinger 2011).
- In one study (Leissinger 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: 4 Target joint bleeding rate: number of joint hemorrhages



- The meta-analysis (haemophilia A und 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 hämophilia 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, 0.54 to 149.50) (moderate quality evidence).

Anmerkung/Fazit der Autoren

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.

Matino D et al., 2015 [10].

Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors.

Fragestellung

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.

Methodik

Population:

- 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.

Intervention:

- Recombinant FVIIa concentrate (rFVIIa)

Komparator:

- human plasma-derived concentrates (high-dose human or recombinant FVIII or FIX concentrate; PCCs; aPCC)

Endpunkte:

- Primary outcomes
 - Early cessation of bleeding measured by
 - i) changes on any subjective or objective pain and mobility scale or
 - ii) by the volume of haematoma assessed radiologically at any point in the first 48 hours
- Secondary outcomes
 - Number of participants requiring additional or alternative treatment
 - Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions)
 - Correction of abnormal haemostatic laboratory test results

Recherche/Suchzeitraum:

- most recent search 23 September 2015

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 studies, one included only patients with haemophilia A (N=66 patients); the second study enrolled both haemophilia A and B patients.

Qualität der Studien:

- 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.

Studienergebnisse:

- 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.
- 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.

Anmerkung/Fazit der Autoren

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.

Zeng Y et al., 2014 [11].

Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A

Fragestellung

To determine the efficacy and safety of different hemostatic therapies for acute bleeds in people with Acquired hemophilia A (AHA).

Methodik

Population:

- people with AHA, with no restrictions on gender, age or ethnicity.

Intervention:

- experimental intervention: first-line hemostatic therapy (bypassing agent (recombinant factor VIIa (rFVIIa) or activated prothrombin complex concentrate (aPCC)), replacement therapy (factor VIII (FVIII) or desmopressin (DDAVP))

Komparator:

- aPCC, fresh frozen plasma, a different experimental intervention (e.g. rFVII versus FEIBA, or FEIBA versus DDAVP)

Endpunkte:

- Primary outcomes:
 - Bleeding control (the response to therapy judged by a clinician as bleeding resolved with date or bleeding not resolved)
- Secondary outcomes
 - Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions)
 - Overall survival (defined as the time interval from randomisation or study entry to death from any cause or to last follow up)

Recherche/Suchzeitraum:

- 04/2014

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Risk of Bias Tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- No trials were identified which were eligible for inclusion in the review.

Qualität der Studien:

- No trials were identified which were eligible for inclusion in the review.

Studienergebnisse:

- No trials were identified which were eligible for inclusion in the review.

Anmerkung/Fazit der Autoren

No randomised clinical trials of hemostatic therapies for acquired hemophilia A were found. Thus, we are not able to draw any conclusions or make any recommendations on the optimal hemostatic therapies for acquired hemophilia A based on the highest quality of evidence. Given that carrying out randomized controlled trials in this field is a complex task, the authors suggest that, while planning randomised controlled trials in which patients can be enrolled, clinicians treating the disease continue to base their choices on alternative, lower quality sources of evidence, which hopefully, in the future, will also be appraised and incorporated in a Cochrane Review.

3.3 Systematische Reviews

Castro HE et al., 2014 [1].

The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review

Fragestellung

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”.

Methodik

Population:

- Patients with haemophilia A

Intervention:

- current interventions (1970 was set as relevant date since it was the time of starting use of plasma-derived clotting factors)

Komparator:

- conventional interventions

Endpunkt:

- 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

Recherche/Suchzeitraum:

- 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

Qualitätsbewertung der Studien:

- Studies were ranked based on quality. RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study were scored as ++
- When findings came from case and control studies, case studies, observational studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study, or from RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies partially fulfilling criteria for internal validity, they were ranked as +
- Evidence from the grey literature or case-control studies, case studies, observational studies that did not fulfil any criterion for internal validity were scored 0.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- total of 38 publications were finally included in this qualitative analysis

Qualität der Studien:

- 9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0

Studienergebnisse:

- 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. Myocardial infarction)

- 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.
- Recombinant Factor VIIa (rFVIIa):
 - 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
 - Goal: inhibitor eradication

High dose, high frequency of FVIII + maybe FEIBA + maybe extracorporeal immunoadsorption, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, immunosuppressant drugs, Rituximab

Anmerkung/Fazit der Autoren

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.

3.4 Leitlinien

Hanley J et al., 2017 [8].

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

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Evidence-based guidelines were developed summarizing best practice for the assessment and management of acute joint bleeds and chronic synovitis in persons with haemophilia. This guideline does not include surgical procedures such as surgical synovectomy, arthrodesis and arthroplasty.

Methodik

Grundlage der Leitlinie: The information contained in this guideline was gathered from an appropriate and pertinent literature search in relation to UK practice. 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.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE/GoR:

- The 'GRADE' system was used to quote levels and grades of evidence, details of which can be found at: <http://www.gradeworkinggroup.org>.
- 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.
- The quality of evidence is graded as high (A), based on high quality randomized clinical trials, moderate (B), low (C) or very low (D).

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

Empfehlung 1: Haemostatic management of patients with Haemophilia A and B

Non - Inhibitor patients – Recommendations

- All patients with severe haemophilia A and B and other patients at risk of joint bleeding 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/IX 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 and 40 to 60 IU kg⁻¹ for severe haemophilia B with extended half-life factor IX being dosed at the lower end of the recommended range. 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).

- Children may require more frequent or higher doses as they have a shorter factor half-life compared to adults (1B).
- For joint immobilizing bleeds, higher initial doses are recommended which aim to raise the peak factor VIII/IX level to 60 to 80 IU dL⁻¹. Doses should be administered every 24 h until complete resolution of pain. For severe bleeds, more frequent administration may be required in the initial 48 h with standard factor VIII or IX(1B).
- Patient education on the identification and management of bleeds should be ongoing (1C).
- Patients on home therapy should be encouraged to contact the haemophilia centre for review if there is inadequate response in the first 36 to 48 h (1C).

Empfehlung 2: Haemostatic management of patients with inhibitors to Factor VIII and IX

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).
- There should be close liaison with haemophilia centre staff members to agree upon appropriate
- management of difficult bleeds (1C).
- aPCC 50–100 Igkg⁻¹ or rFVIIa 270 Igkg⁻¹ as a single dose (or 90 Igkg⁻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).
- The total daily dose of aPCC should not exceed 200 IU kg⁻¹ (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).

Empfehlung 3: Non-haemostatic management

Joint aspiration - recommendations

- Joint aspiration is not routinely recommended unless there is concern about potential septic arthritis (1C).
- Joint aspiration may be useful for pain relief in tense haemarthrosis under appropriate haemostatic therapy (2B).

Pain relief - recommendations

- Ice cooling as part of the PRICE process may alleviate pain (1C).
- Analgesia should be prescribed by a stepwise process of progression; of which paracetamol is generally the most appropriate initial treatment (1C).
- COX-2 selective NSAID's are effective and safe in haemophilia joint bleeds (1B).
- Opioid analgesia is appropriate in patients with moderate to severe or refractory pain (1C).

Lopez-Fernandez MF et al., 2016 [9].

Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors

Leitlinienorganisation/Fragestellung

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.

MethodikGrundlage der Leitlinie:

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).

The expert panel included nine Spanish haematologists.

Recherche/Suchzeitraum:

- 03/2015

LoE/ GoR

- 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.

Sonstige methodische Hinweise

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.

Empfehlungen

Number of analysed studies in each prophylactic group:

	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

Number of analysed studies in each prophylactic group:

	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

Empfehlung 1: 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).

Empfehlung 2: 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).

Empfehlung 3: 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.

Empfehlung 4: 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 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.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine ergänzenden Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 04.09.2018

#	Suchfrage
1	[mh hemophilia a]
2	h*mophili*:ti,ab,kw
3	(factor NEXT (VIII or 8) and deficien*):ti,ab,kw or (FVIII and deficien*):ti,ab,kw
4	#1 or #2 or #3
5	#4 Publication Year from 09.2013 to 09.2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.09.2018

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophili*[tiab] OR hemophili*[tiab]
3	((factor 8[tiab] OR factor VIII[tiab]) AND deficien*[tiab]) OR (FVIII[tiab] AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) 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]))))))))))
6	((#5) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
7	(#6) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.09.2018

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophili*[tiab] OR hemophili*[tiab]
3	((factor 8[tiab] OR factor VIII[tiab]) AND deficien*[tiab]) OR (FVIII[tiab] AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
6	((#5) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MesH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]))
7	(#6) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

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-Adisaksopa 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://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011441.pub2>.
3. **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: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-43-45_rot.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 03. Juli 2014 - Turoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-99/2014-07-03_Geltende-Fassung_Turoctocog-alfa_D-092.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 07. Mai 2015 - Simoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-148/2015-05-07_Geltende-Fassung_Simoctocog-alfa_D-140.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 16. Juni 2016 - Efmorococog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-210/2016-06-16_Geltende-Fassung_Efmorococog-alfa_D-195.pdf.
7. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Juli 2017 - Lonoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 07.09.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-277/2017-07-20_Geltende-Fassung_Lonoctocog-alfa_D-273.pdf.

8. **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.
9. **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.
10. **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):Cd004449. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004449.pub4>.
11. **Zeng Y, Zhou R, Duan X, Long D, Yang S.** Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2014(8):Cd010761. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD010761.pub2>.