

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

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

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2015-B-185 Emicizumab

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

Emicizumab

[Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren]

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.

nicht angezeigt

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

Beschlüsse zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014
- Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015
- Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016
- Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017
- Rurioctocog alfa pegol vom 23. Oktober 2018
- Damoctocog alfa pegol vom 20. Juni 2019
- Emicizumab vom 20. September 2018 und vom 5. September 2019
- Turoctocog alfa pegol vom 6. Februar 2020

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))

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:	
Emicizumab B02BX06 Hemlibra®	<p>Geplantes neues Anwendungsgebiet laut Positive Opinion (<u>unterstrichen</u>): „Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with haemophilia A (congenital factor VIII deficiency):</p> <ul style="list-style-type: none"> • with factor VIII inhibitors • without factor VIII inhibitors who have: <ul style="list-style-type: none"> ○ severe disease (FVIII < 1%) ○ <u>moderate disease (FVIII ≥ 1% and ≤ 5%) with severe bleeding phenotype.</u>“
Faktor VIII Präparate (rekombinante)	
Lonoctocog alfa B02BD02 Afstyla®	Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Efmoctocog alfa B02BD02 Elocta®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Turoctocog alfa B02BD02 NovoEight®	Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Octocog alfa B02BD02 Advate® Helixate® KOGENATE® Recombinante Antihämophilie Faktor®	<p>ADVATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). ADVATE ist für alle Altersgruppen indiziert.</p> <p>Helixate® NexGen: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet.</p> <p>KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Kovaltry® Iblias®</p>	<p>Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern in jedem Alter angewendet. Recombinate Antihämophilie Faktor®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Das Produkt enthält keinen von-Willebrand-Faktor und eignet sich daher nicht zur Behandlung des von-Willebrand-Jürgens-Syndroms. Recombinate Antihämophilie Faktor (rekombinant) 1000 eignet sich für alle Altersklassen vom Neugeborenen bis zu Erwachsenen. Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei allen Altersgruppen angewendet werden. Iblias®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Iblias kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
<p>Moroctocog alfa B02BD02 Refacto®</p>	<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 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.</p>
<p>Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p>
<p>Rurioctocog alfa pegol B02BD02 Adynovi®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten ab einem Alter von 12 Jahren mit Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII Mangel).</p>
<p>Damoctocog alfa pegol B02BD02 Jivi®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel)</p>
<p>Turoctocog alfa pegol B02BD02 Esperoct®</p>	<p>Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel)</p>

Faktor VIII Präparate (aus humanem Plasma gewonnene)

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Faktor VIII B02BD02 Beriate® Faktor VIII SDH Intersero® Haemoctin IMMUNATE STIM plus® Octanate®</p>	<p>Beriate®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (kongenitaler Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt kann in der Behandlung des erworbenen Faktor-VIII-Mangels eingesetzt werden. Dieses Präparat enthält keinen von-Willebrand-Faktor in pharmakologisch wirksamen Mengen und ist daher zur Behandlung der von-Willebrand-Krankheit nicht geeignet.</p> <p>Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. Behandlung von Patienten mit Faktor VIII- Inhibitor. Dieses Produkt enthält den von Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für das von Willebrand-Syndrom indiziert.</p> <p>Haemoctin®: Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Dieses Produkt enthält den von-Willebrand-Faktor nicht in pharmakologisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung der von-Willebrand-Krankheit indiziert.</p> <p>IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Hämophilie A mit Faktor VIII-Inhibitor, erworbener Faktor VIII-Mangel aufgrund einer spontanen Entwicklung von Faktor VIII-Inhibitor). Behandlung von Blutungen bei Patienten mit von-Willebrand-Syndrom mit Faktor VIII-Mangel, wenn kein spezifisches bei von-Willebrand-Syndrom wirksames Plasmapräparat zur Verfügung steht.</p> <p>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)</p> <p>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)</p> <p>Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). (Stand 06/2012)</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A. (Stand 08/2013)</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel). (Stand 11/2010)</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Kombination verschiedener Gerinnungsfaktoren

Kombinationspräparate aus Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Beriplex® Cofact®	Behandlung von Blutungen und perioperative Vorbeugung bei erblichem Mangel an einem der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn kein gereinigtes spezifisches Gerinnungsprodukt zur Verfügung steht.
Kombinationspräparat aus den Gerinnungsfaktoren II, VII, IX und X B02BD01 Prothromplex®	Behandlung und perioperative Prophylaxe von Blutungen bei angeborenem Mangel von Vitamin K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, wenn das gereinigte, spezifische Gerinnungsfaktoren-Konzentrat nicht zur Verfügung steht. Prothromplex NF 600 ist indiziert für Erwachsene. Da nur unzureichende pädiatrische Daten vorliegen, kann die Anwendung von Prothromplex NF 600 bei Kindern nicht empfohlen werden.
mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion B02BD03 Feiba®	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt. FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.

Weitere Arzneimittel

Emicizumab B02BX06 Hemlibra®	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit <ul style="list-style-type: none"> - Routineprophylaxe Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel) mit Faktor-VIII-Hemmkörpern - Routineprophylaxe schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden
Eptacog alfa	Rekombinanter Faktor VIIa

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

B02BD08 NovoSeven®	<p>NovoSeven® wird angewendet zur Behandlung von Blutungen und Prophylaxe von Blutungen <u>im Zusammenhang mit chirurgischen oder invasiven Eingriffen</u> bei folgenden Patientengruppen:</p> <ul style="list-style-type: none">• bei Patienten mit angeborener Hämophilie mit Hemmkörpern gegen Blutgerinnungsfaktoren VIII oder IX > 5 Bethesda-Einheiten (BE)• bei Patienten mit angeborener Hämophilie, bei denen mit einem starken Anstieg des Hemmkörpers bei Verabreichung von Faktor VIII oder Faktor IX zu rechnen ist <p>[...]</p>
Valoctocogen Roxaparvovec Roctavian®	<p>ROCTAVIAN wird angewendet in der Behandlung von schwerer Hämophilie A (kongenitalem Faktor-VIII-Mangel) bei erwachsenen Patienten ohne Faktor-VIII-Inhibitoren in der Vorgeschichte und ohne nachweisbare Antikörper gegen Adeno-assoziiertes Virus Serotyp 5 (AAV5).</p>

Quellen: AmAnDa-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: Hämophilie A

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Juli 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse.....	5
3.2 Cochrane Reviews.....	10
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	13
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	33
Referenzen.....	35

Abkürzungsverzeichnis

ABR	Annualized bleed rates
aPCC	activated prothrombin complex concentrates
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	ECRI Guidelines Trust
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
Haemo-QoL	Haemophilia-Specific Quality of Life Index
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
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PWHAs	Patients with Haemophilia A
RR	Relatives Risiko
SHA	Severe Haemophilia A
SHB	Severe Heamophilia B
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Patientinnen/Patienten mit Hämophilie A.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Hämophilie A durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 11.09.2020 durchgeführt, die Folgerecherche am 22.06.2021. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 374 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 15 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse

G-BA, 2011 [1].

Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Hämophilie); zuletzt geändert am 15. Dezember 2011

Indication

2. 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:

[...] Zur Diagnostik und Therapie werden im Allgemeinen folgende Leistungen erbracht, sie sind Teil der vertragsärztlichen Versorgung, z. T. existieren Qualitätsvereinbarungen:

- Anamnese
- körperliche Untersuchung
- Beratung (auch zur Prävention)
- Schulung (auch des sozialen Umfeldes)
- psychologische Beratung und/oder psychotherapeutische Beratung und Betreuung
- Beratung und Betreuung zur sozialen Integration
- Beratung zur und Kontrolle der Physiotherapie
- Laboruntersuchungen
- Gerinnungstherapie
- Therapie von Komplikationen und Begleiterkrankungen (je nach betroffenem Fachgebiet)
- bildgebende Untersuchungen (Ultraschall, CT, MRT, Röntgen) [...]

G-BA, 2014 [3].

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

Indication

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.

Appropriate comparative treatment

Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige Hämophilie Patienten handelt.

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

Extent of added benefit over treatment with recombinant or human plasma-derived coagulation factor VIII products:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2015 [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 07. Mai 2015 - Simoctocog alfa

Indication

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.

Appropriate comparative treatment

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.

Extent of added benefit over treatment with recombinant or human plasma-derived coagulation factor VIII products:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2016 [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 16. Juni 2016 - Efmoroctocog alfa

Indication

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.

Appropriate comparative treatment

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.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2017 [8].

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

Indication

Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel). Afstyla® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Appropriate comparative treatment

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

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2018 [2].

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 01. November 2018 - Rurioctocog alfa pegol

Indication

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

Appropriate comparative treatment

Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [9].

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. Juni 2019 / 27. August 2019 - Damoctocog alfa pegol

Indication

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei vorbehandelten Patienten ab 12 Jahren mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII Mangel).

Appropriate comparative treatment

Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [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 05. September 2019 – Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper)

Indication

Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit schwerer Hämophilie A (hereditärer Faktor-VIII-Mangel, FVIII < 1 %) ohne Faktor-VIII-Hemmkörper. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Appropriate comparative treatment

Plasmatische oder rekombinante Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate, eingesetzt als Routineprophylaxe

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2019 [10].

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. September 2018 / 17. Oktober 2019 - Emicizumab

Indication

Hemlibra® wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern. Hemlibra® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.

Appropriate comparative treatment

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Emicizumab als Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen oder zur Reduktion der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) und Faktor VIII-Hemmkörpern ist:

- eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Faktoren wie z.B. dem Hemmkörper-Titer, Blutungsereignissen, Blutungsrisiko und Verträglichkeit unter Verwendung eines Präparats mit Bypassing-Aktivität (mit Faktor VIII-Inhibitor-Bypassing-Aktivität angereicherte Humanplasmafraktion)

Die Zulassungen der jeweiligen Arzneimittel sind zu beachten.

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

- a) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten eine patientenindividuelle Therapie darstellt:

Anhaltspunkt für nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

- b) Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII-Hemmkörpern, für die eine andere Therapie als eine alleinige Bedarfsbehandlung mit Bypassing-Präparaten die patientenindividuelle Therapie darstellt:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

G-BA, 2020 [5].

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Turoctocog alfa pegol vom 06. Februar 2020

Indication

Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten im Alter von 12 Jahren und älter mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel).

Appropriate comparative treatment

Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparate

Extent of added benefit over appropriate comparative treatment

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Reyes A et al., 2019 [14].

Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial.

Fragestellung

To compare the efficacy of emicizumab prophylaxis with that of factor VIII (FVIII) prophylaxis in patients with hemophilia A without inhibitors using two approaches: network meta-analyses (NMA) and additional sub-group analyses from the HAVEN 3 trial

Methodik

Population:

- Patients with hemophilia A without inhibitors

Intervention:

- Emicizumab

Komparator:

- FVIII prophylaxis

Endpunkte:

- bleed rates

Recherche/Suchzeitraum:

- May 2018 in Embase, MEDLINE, and Cochrane

Qualitätsbewertung der Studien:

- The risk of bias in each individual trial was assessed using critical appraisal checklists from the National Institute for Health and Care Excellence and National Institutes of Health

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

Number of studies:

- Four studies were included in the base-case NMA. Three studies of FVIII (prophylactic and on-demand) were eligible for inclusion in the base-case NMA, in addition to the HAVEN 3 trial, which evaluated FVIII prophylaxis and emicizumab prophylaxis. The base-case studies were HAVEN 312, A-LONG33, LEOPOLD 234, and SPINART35 (Table 1). HAVEN 3 contributed two treatment arms: emicizumab QW and Q2W (i.e. arms A and B in the original study design), and a “no prophylaxis” arm (arm C), while the other studies

contributed FVIII prophylaxis and on-demand FVIII treatment arms. These studies corresponded to four nodes in the network

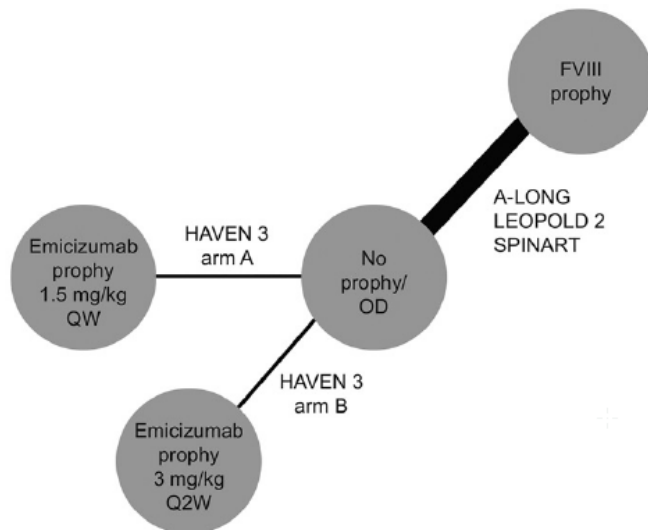


Figure 1. Network diagram for base-case analysis. Edge width is proportional to the number of trials for each comparison. Abbreviations: FVIII, factor VIII; OD, on-demand; prophyl, prophylaxis; Q2W, once every 2 weeks; QW, once weekly.

Charakteristika der Population:

Table 1. Characteristics of studies included in base-case or sensitivity network meta-analyses.

Study and locations	Study design	Treatment	Brand name	Sponsor	Start and end dates	Sample size	Age, years	Patients with severe hemophilia A without inhibitors	Study duration
HAVEN 3 ³² Costa Rica, France; Italy, Japan, Germany, South Africa, Spain, US	Randomized, multi-center, open-label, phase 3	P ₁ : arm A: Hemlibra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 1.5 mg/kg QW P ₂ : arm B: Hemlibra s.c. 3 mg/kg QW for 4 weeks; 3 mg/kg Q2W E: arm C: no prophylaxis	Hemlibra [®]	F. Hoffmann-La Roche Ltd	September 2016 August 2020 (expected)	152 P ₁ : 36 P ₂ : 35 E: 18	Median: 36.5 P ₁ : 36.5 P ₂ : 41.0 E: 40.0 Ranges: P ₁ : 19–77 P ₂ : 20–65 E: 16–57	100% severe (defined as intrinsic FVIII level of <1%)	25 weeks
A-LONG ⁴³ Australia, Austria, Belgium, Brazil, Canada, France, Germany, Hong Kong, India, Israel, Italy, Japan, New Zealand, South Africa, Spain, Sweden, Switzerland, UK, US	Partially randomized	P ₁ : rFVIII-Fc (individualized) P ₂ : rFVIII-Fc (weekly) E: rFVIII-Fc	Elocta [®] /Eloctate [®]	Bioerativ Therapeutics Inc.	November 2010 August 2012	165 P ₁ : 118 P ₂ : 24 E: 23	Median: 30 Range: 12–65	100%	Median: 28 weeks
LEOPOLD 2 ³⁴ Argentina, China, Colombia, Czech Republic, India, Indonesia, Japan, Mexico, Romania, Russian Federation, Serbia, Slovakia, South Africa, Taiwan, Thailand, Turkey, Ukraine, US	Randomized controlled crossover	P ₁ : rFVIII (BAY81-8973) 2 times/week P ₂ : BAY81-8973 2 times/week E: BAY81-8973	Kovaltry [®]	Bayer	January 2011 December 2012	80 P ₁ : 28 P ₂ : 31 E: 21	Mean: 29.6 Median: 28.5 Range: 14–59	100%	12 months (crossover after 6 months)
SPINART ²⁵ Argentina, Bulgaria, Romania, US	Randomized controlled	P: rFVIII-FS E: rFVIII-FS	Kogenate [®]	Bayer	March 2008 September 2011	84 P: 42 E: 42	Median: 29 Range: 15–50	P: 93% ^b E: 100%	Primary endpoint: 1 year; total duration: 3 years
Valentino et al. ³⁶ Austria, Czechia, Greece, Hungary, Italy, Poland, Russian Federation, Slovenia, UK, US	Part 1: non-randomized Part 2: randomized, parallel assignment	Part 1: E: rFVIII Part 2: P ₁ : rFVIII standard P ₂ : rFVIII P-tailored	Advate [®]	Shire	January 2006 June 2010	Part 1: 69 Part 2: 66 P ₁ : 32 P ₂ : 34	Median: 26 Range: 7–59	86% ^c	Part 1: 6 months Part 2: 12 months

^aStudy duration is the entire controlled follow-up period.

^b7% had FVIII level of 1.1–1.3%.

^c14% moderately severe with FVIII levels < 2%.

Abbreviations: E, episodic; Fc, Fc fusion protein; FS, formulated with sucrose; FVIII, factor VIII; P, prophylactic; Q2W, once every 2 weeks; QW, once weekly; rFVIII, recombinant coagulation factor VIII; s.c., subcutaneous; UK, United Kingdom; US, United States.

Qualität der Studien:

- K.A.

Studienergebnisse:

- Results from the base-case suggest that prophylactic emicizumab (QW) is superior to on-demand treatment, a result that is in line with and reflective of the HAVEN 3 data.
- Prophylactic emicizumab (QW) was more effective than FVIII prophylaxis, as shown by the reduction in rate of bleeds (RR = 0.36 [95% CrI = 0.13–0.95]) (Figure 2). The same findings held for emicizumab (Q2W) (RR = 0.31 [95% CrI = 0.11–0.84]).
- The probability that prophylactic emicizumab (QW, arm A) is superior to FVIII prophylaxis is 97.8%. In addition, prophylactic emicizumab (arms A and B) have the highest SUCRA values, meaning their probability of being ranked first is the highest. We found no evidence of a difference between emicizumab QW and emicizumab Q2W. Heterogeneity for the comparison of FVIII prophylaxis vs on-demand FVIII was high (I² = 98% and I² = 97% for base-case and expanded networks, respectively)

Fazit der Autoren

Findings from the HAVEN 3 trial showed that treatment with emicizumab prophylaxis led to lower bleed rates than FVIII prophylaxis, in patients with hemophilia A without inhibitors. Findings from the HAVEN 3 trial showed that treatment with emicizumab prophylaxis led to lower bleed rates than FVIII prophylaxis, in patients with hemophilia A without inhibitors.

Each part of our study has limitations. The NMA makes indirect treatment comparisons using trials that include at least one treatment arm of interest. Such comparisons are lower in the hierarchy of evidence than direct comparisons⁴². Further, NMA makes the assumption of similarity between trials⁴²; inevitably, there are differences between trials (e.g. how bleeds were measured), which may influence the treatment effect. We assumed there was comparable efficacy between short-acting and long-acting FVIII prophylaxis and treated these as one homogenous group in the analysis. There are no strong reasons to suggest a difference in efficacy between these two treatment types, under labeled dosing; rather, long-acting FVIII treatment is intended to reduce the treatment burden compared with short-acting FVIII treatments, without compromising efficacy. For this reason, and because only one of the studies identified for our NMA included a long-acting FVIII treatment, we decided to treat long- and short-acting FVIII treatments as one group.

Kommentare zum Review

This study was funded by F. Hoffmann-La Roche. AR, CR, MN, SC, EA, RH, and SE are employees of F. Hoffmann-La Roche. SS, MZ, and JPF are employees of Roche Pharma AG, Grenzach-Wyhlen, Germany. ES is an employee of Certara (formerly Analytica Laser), who was a paid contractor to Roche in the development and conduct of the SLR in 2016. IPP is an employee of Genentech, Inc. Peer reviewers on this manuscript have received an honorarium from CMRO for their review work but have no other relevant financial relationships to disclose.

3.4 Leitlinien

Holstein K et al., 2020 [12].

Ständige Kommission Hämophilie (Haemophilia board) of Germany, Swiss Austrian Society for Thrombosis Haemostasis Research (GTH)

Practical Guidance of the GTH Haemophilia Board on the Use of Emicizumab in Patients with Haemophilia A

Fragestellung

Develop a practical guidance document with recommendations and precautions for the use of Emicizumab in patients with haemophilia A (PWHAs).

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; teilweise erfüllt
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche und Auswahl der Evidenz, Bewertung der Evidenz nicht spezifiziert;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren mittels Delphi dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität nicht spezifiziert.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, last updated on October 16, 2019, according to PRISMA guidelines

LoE / GoR

- Recommendations and level of agreement via Delphi survey

Sonstige methodische Hinweise: k.A.

Empfehlungen

General Aspects

Emicizumabls Licensed for Prophylactic Treatment in Patients with Severe Haemophilia A with and without Inhibitors of all Ages

- The decision to use Emicizumab as a prophylactic approach in PWHAs has to be made on an individual basis, considering the individual situation of the patient (e.g., patients with persistent FVIII inhibitors, venous access, bleeding phenotype) and risk factors.

- There is limited experience concerning the use of Emicizumab in PWHAs after successful immune tolerance induction (ITI) in PUPs, small children, particularly newborns, children <2 years and elderly patients >65 years of age.
- After a loading dose of Emicizumab of 3 mg/kg subcutaneous (sc) per week for 4 weeks, a maintenance dose of 1.5 mg/kg sc once weekly (qw), 3 mg/kg sc once every 2 weeks (q2w) or 6 mg/kg sc once every 4 weeks (q4w) is approved.^{4,5,9}
- The choice of the dosing regimen can be based on clinical criteria, patient's preference and vial size.

Management of breakthrough bleeds and surgery	5.	Each patient should have an emergency stock of FVIII or bypassing agents at home for treatment of breakthrough bleeds	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	6.	Bleeding treatment in PWHA with or without inhibitors should be administered in relevant bleeds or significant injury	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	7.	Not all non-severe bleeds need to be treated in patients receiving Emicizumab prophylaxis.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	8.	For PWHA without inhibitors, clinically relevant breakthrough bleeds should be treated with FVIII	100% agreement
	9.	For PWHA <i>and inhibitors</i> , rFVIIa should be first-line treatment for clinically relevant breakthrough bleeds. The use of aPCC in doses > 100 U/kg for more than 24 hours was associated with a risk of thrombotic/TMA events.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
	10.	For surgery in PWHA without inhibitors, the necessity, dose and duration of FVIII replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
	11.	For surgery in PWHA <i>with inhibitors</i> , first-line additional haemostatic treatment is rFVIIa. The need for additional treatment, dose and duration of rFVIIa replacement should be adapted to the surgical procedure and the post-operative course.	100% agreement
Immune tolerance induction (ITI)	12.	In case of newly developed FVIII-inhibitors, ITI should be considered	100% agreement
	13.	ITI protocols combining FVIII to induce immune tolerance and Emicizumab for prophylaxis have only been used in case series, therefore no recommendation concerning indication, dose and duration of ITI combined with Emicizumab prophylaxis can be made.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Previously untreated patients (PUPs)	14.	Emicizumab is licensed for all age groups; however, licensure for children is based on limited data. The decision to use Emicizumab in small children, especially PUPs, has to be made on an individual base.	92.3% agreement 7.7% limited agreement
Elderly patients	15.	There are no general concerns to use Emicizumab in elderly patients with HA. Individual risk factors and comorbidities must be taken into account	100% agreement

Srivastava A et al., 2020 [15].

World Federation of Hemophilia (WFH)

WFH Guidelines for the Management of Hemophilia, 3rd edition

Zielsetzung

Guideline for the management of haemophilia.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert (ohne konkrete Angabe).

Recherche/Suchzeitraum:

- Searches were run in PubMed, the Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), and EMBASE, covering the period from January 1, 2000, to the date of the search between May and November 2019.

LoE / GoR

- No LoE and SoR caused by low level of evidence in this field. In the interest of transparency the WFH guideline recommendations were not graded but were clearly marked "CB" for consensus-based.
- Following the drafting of the recommendations by the assigned healthcare professionals, each set of recommendations went through the modified Delphi consensus process.

Sonstige methodische Hinweise: k.A.

Empfehlungen

5. Hemostatic Agents

Recommendation 5.1.1:

- For patients with hemophilia, the WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived clotting factor concentrates.
- **REMARK:** The choice between these classes of product must be made according to local criteria including availability, cost, and patient preferences. **CB**

5.3 Clotting factor concentrates (CFCs)

FVIII CFCs

Recommendation 5.3.1:

- For people with hemophilia receiving FVIII concentrates who would benefit from optimization of prophylaxis, the WFH recommends individualized pharmacokinetic monitoring.
- **REMARK:** Peak factor level should be measured 15-30 minutes after the infusion to verify calculated dose. Plasma half-life can be determined via full PK (10-11 blood samplings taken over a period of 32-96 hours), or with limited sampling in combination with population PK estimates. **CB**

Recommendation 5.3.2:

- For patients with hemophilia receiving FVIII concentrates where steady-state hemostatic correction is necessary for a prolonged period of time (e.g., perioperative management or in the case of a severe bleeding episode in a patient with a low-responding inhibitor), the WFH recommends consideration for use of continuous infusion.
- **REMARK:** Continuous infusion may lead to a reduction in the total quantity of clotting factor concentrates used and can be more cost-effective in patients with severe hemophilia. However, this cost-effectiveness comparison can depend on the doses used for continuous and intermittent bolus infusions.
- **REMARK:** Continuous infusion requires the use of specifically designated pumps and knowledge of the stability of the particular clotting factor concentrate after reconstitution within the infusion device, and patients must be monitored frequently for pump failure. **CB**

Recommendation 5.3.10:

- For patients with hemophilia A or B, there is no evidence for any clinical safety issues in persons with hemophilia to recommend a preference among the various mechanisms of action (e.g., PEGylation, Fc-fusion, albumin-fusion) used to extend the half-life of clotting factor concentrates. **CB**

5.4 Bypassing agents

Recommendation 5.4.1:

- For people with hemophilia A with an inhibitor requiring treatment for acute bleeding complications or surgery, the WFH recommends that a bypassing agent be used.
- **REMARK:** Bypassing agents include recombinant activated factor VIIa or activated prothrombin complex concentrate. **CB**

Recommendation 5.4.3:

- The WFH recommends that patients with hemophilia with an inhibitor should be considered for regular prophylaxis to prevent bleeding events. **CB**

5.5 Other plasma products

Recommendation 5.5.1:

- For patients with hemophilia, the WFH strongly recommends the use of viral-inactivated plasma-derived or recombinant clotting factor concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma.
- **REMARK:** The WFH supports the use of CFCs in preference to cryoprecipitate or FFP due to concerns about quality, safety, and efficacy. However, the WFH recognizes the reality that they are still widely used in countries around the world where they are the only available or affordable treatment options. **CB**

Recommendation 5.5.2:

- For patients with hemophilia, fresh frozen plasma is not recommended due to concerns about the safety and quality.
- **REMARK:** However, the WFH recognizes the as yet unavoidable reality of their continued use in some parts of the world where it is the only available or affordable treatment option. **CB**

Recommendation 5.5.3:

- For patients with hemophilia, cryoprecipitate is not recommended due to concerns about the safety and quality.
- **REMARK:** The use of cryoprecipitate can only be justified in situations where clotting factor concentrates are not available as there is no proven advantage for their use over CFCs. It is strongly encouraged that viral-inactivation procedures be used, if available. **CB**

5.7 Non- factor replacement therapies

Recommendation 5.7.1:

- For patients with hemophilia A with an inhibitor, the WFH recommends that emicizumab should be used for regular prophylaxis.
- REMARK: For patients with hemophilia A with no inhibitor, the WFH recommends that emicizumab can be used for regular prophylaxis. **CB**

6: Prophylaxis in Hemophilia

Recommendation 6.1.1:

- For patients with hemophilia A or B with a severe phenotype (note that this may include patients with moderate hemophilia with a severe phenotype), the WFH strongly recommends that such patients be on prophylaxis sufficient to prevent bleeds at all times, but that prophylaxis should be individualized, taking into consideration patient bleeding phenotype, joint status, individual pharmacokinetics, and patient self-assessment and preference.
- REMARK: Individualizing prophylaxis means that if patients continue to experience bleeds, their prophylaxis regimen should be escalated (in dose/frequency or both) to prevent bleeding.
- REMARK: In countries with significant healthcare constraints, the WFH still advocates for the use of prophylaxis over episodic therapy but recognizes that less intensive prophylaxis may be used. **CB**

Recommendation 6.1.2:

- For pediatric patients with severe hemophilia A or B, the WFH recommends early initiation of prophylaxis with clotting factor



concentrates (standard or extended half-life FVIII/FIX) or other hemostatic agent(s) prior to the onset of joint disease and ideally before age 3, in order to prevent spontaneous and breakthrough bleeding including hemarthroses which can lead to joint disease. **CB**

Recommendation 6.1.3:

- For adolescents and adults with hemophilia who show evidence of joint damage and have not as yet been on prophylaxis, the WFH recommends commencing tertiary prophylaxis in order to reduce the number of hemarthroses, spontaneous and breakthrough bleeding, and slow down the progression of hemophilic arthropathy. **CB**

6.2 Benefits of prophylaxis

Recommendation 6.2.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, especially children, the WFH recommends regular long-term prophylaxis as the standard of care to prevent hemarthrosis and other spontaneous and breakthrough bleeding, maintain musculoskeletal health, and promote quality of life. When prophylaxis is not feasible, episodic therapy is essential treatment for acute hemorrhages, but it will not prevent long-term joint damage.
- **REMARK:** In the long term, early and regular prophylaxis for children reduces hemarthrosis and other hemophilic bleeding, produces better health and joint outcomes, reduces the number of hospital visits and admissions, and may avert the need for orthopedic interventions, including surgery, in the future. **CB**

6.3 Standard half- life factor prophylaxis

Recommendation 6.3.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B, prophylaxis with clotting factor concentrates (either standard or extended half-life) is recommended at a dose and dosing interval (dependent on the pharmacokinetic [PK] properties of the clotting factor concentrate) that allow them to at all times have sufficient circulating factor to prevent hemarthrosis, and spontaneous and breakthrough bleeding, based on their individual needs and lifestyles and preserve musculoskeletal function.
- **REMARK:** In the past, a trough factor level of 1 IU/dL (1%) was deemed an adequate goal. Now recognizing that with a 1% trough level, patients remain at risk of bleeding, most clinicians would prefer to target higher trough levels (>3%-5%, or higher). Recent studies show that such trough levels achieve less bleeding. However, the trade-off is that higher trough levels may require higher doses or more frequent infusions of clotting factor concentrates. This should therefore be personalized based on the individual's activities, lifestyle, and PK handling of factor. **CB**

Recommendation 6.3.2:

- For patients who are adherent to their prescribed prophylaxis regimen but still experience breakthrough bleeds, the WFH recommends escalation of prophylaxis with measurement of trough levels and, if required, orthopedic interventions as appropriate.
- **REMARK:** Any patient who fails to respond to adequate factor replacement therapy after past responsiveness should be tested for inhibitor development prior to escalation of therapy. **CB**

6.4 Extended half- life factor prophylaxis

Recommendation 6.4.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A or B using EHL FVIII or FIX concentrates, the WFH recommends prophylaxis with EHL clotting factor concentrates at sufficient doses and dosing intervals to prevent hemarthroses and spontaneous and breakthrough bleeding and preserve joint function. **CB**



6.5 Prophylaxis with non- factor replacement therapy

Recommendation 6.5.1:

- For patients with severe phenotype hemophilia A without inhibitors, prophylaxis with emicizumab will prevent hemarthrosis, spontaneous, and breakthrough bleeding.
- **REMARK:** The WFH however notes that there are very little long-term data on patient outcomes with such an approach and recommends that such data be obtained. **CB**

6.6 Fixed/non- tailored factor prophylaxis regimens

Recommendation 6.6.1:

- For patients with moderate/severe hemophilia A or B, especially those who have experienced a life-threatening bleed (e.g., intracranial hemorrhage [ICH]), the WFH recommends prophylaxis with FVIII or FIX concentrates or with a non-factor therapy (e.g., emicizumab for hemophilia A) in order to prevent a recurrent life-threatening bleed. This is particularly important during the first 3-6 months following an ICH as the risk of recurrence is highest during this period.
- **REMARK:** As inhibitor development is associated with intense exposure as would occur in the setting of an ICH, such patients require good clinical monitoring of treatment response and frequent laboratory testing for inhibitors. **CB**

Recommendation 6.6.2:

- For patients with hemophilia and venous access difficulties that impede regular clotting factor concentrate infusions, the WFH recommends insertion of a central venous access device (CVAD) to facilitate prophylactic clotting factor concentrate infusions. Another currently available option is the use of emicizumab while in the future there may be other subcutaneous non-factor therapies that become available. **CB**



7: Treatment of Specific Hemorrhages

7.2 Joint hemorrhage

Recommendation 7.2.1:

- Hemophilia patients with severe hemarthrosis should be treated immediately with intravenous clotting factor concentrate replacement infusion(s) until there is bleed resolution. **CB**

Recommendation 7.2.2:

- Hemophilia patients with moderate or mild joint bleeding should be given 1 intravenous infusion of clotting factor concentrate, repeated if clinically indicated, depending on the resolution of the bleed. **CB**

7.3 Central nervous system and intracranial hemorrhage

Recommendation 7.3.1:

- In hemophilia patients presenting with suspected central nervous system bleeds or bleed-related symptoms, clotting factor replacement therapy should be administered immediately before investigations are performed. **CB**

Recommendation 7.3.2:

- In patients with hemophilia presenting with suspected central nervous system bleeding that could be life-threatening, clotting factor replacement therapy should be administered immediately before investigations are performed and continued until the bleed resolves.
- **REMARK:** In patients with hemophilia who have been treated for central nervous system bleeding, secondary prophylaxis is recommended to prevent bleed recurrence. **CB**

7.4 Throat and neck hemorrhage

Recommendation 7.4.2:

- In hemophilia patients with throat and neck bleeding, including injury of the tongue, clotting factor replacement therapy should continue until the bleeding symptoms have resolved. **CB**

7.5 Gastrointestinal/abdominal hemorrhage

Recommendation 7.5.1:

- In hemophilia patients with gastrointestinal bleeding, factor levels should be raised immediately and the underlying etiology of the bleed identified and treated. **CB**

7.6 Renal hemorrhage

Recommendation 7.6.1:

- For hemophilia patients with urinary tract hemorrhage, the site of bleeding should be identified and clotting factor replacement therapy should be administered immediately. **CB**

7.7 Ophthalmic hemorrhage

Recommendation 7.7.1:

- In hemophilia patients with ophthalmic bleeding, clotting factor levels should be raised immediately and the patient evaluated by an ophthalmologist. **CB**

7.8 Oral hemorrhage

Recommendation 7.8.1:

- In hemophilia patients with oral bleeding, the site of bleeding should be identified and direct pressure and/or sutures applied, if possible. **CB**

7.10 Lacerations and abrasions

Recommendation 7.10.1:

- In hemophilia patients with lacerations and abrasions, clotting factor replacement therapy should be administered and the wound sutured immediately, if appropriate, in consultation with appropriate surgeons. **CB**



8: Inhibitors to Clotting Factor

8.3 Hemophilia A and FVIII inhibitors

Recommendation 8.3.2:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who have acute bleeds, the WFH recommends FVIII concentrate for those with low-responding inhibitors, and a bypassing agent (recombinant factor VIIa [rFVIIa] or activated prothrombin complex concentrate [aPCC]) for those with high-responding inhibitors.
- **REMARK:** In those receiving non-factor therapy for prophylaxis (e.g., emicizumab), the WFH prefers rFVIIa over aPCC because of the risk of thrombotic microangiopathy when aPCC is used with emicizumab.
- **REMARK:** In patients receiving emicizumab who receive FVIII concentrate, the WFH recommends bovine reagent chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-ST segment elevation myocardial infarction (non-STEMI) and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.3:

- For patients with hemophilia A and low-responding inhibitors who develop an acute bleed, the WFH recommends a FVIII-containing product or, if the hemostatic response is poor, the WFH recommends rFVIIa or aPCC. For those receiving emicizumab prophylaxis who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- **REMARK:** The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. **CB**



Recommendation 8.3.4:

- For patients with hemophilia A and high-responding FVIII inhibitors receiving emicizumab who develop an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC to avoid the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of arterial thromboembolism, e.g., acute non-STEMI and pulmonary embolism.
- **REMARK:** The WFH recommends bovine reagent-based chromogenic FVIII assays (bovine FX in kit reagent) to measure plasma FVIII:C activity and inhibitor titer levels. **CB**

Recommendation 8.3.5:

- For patients with hemophilia A and inhibitors who receive emicizumab, the WFH recommends bovine chromogenic assays (bovine FX in kit reagent) to monitor inhibitor levels. **CB**

Recommendation 8.3.6:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab, the WFH recommends close clinical monitoring for thrombosis, adverse reactions, and thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.7:

- As emicizumab is used to prevent, but not treat, acute bleeds in patients with hemophilia A and inhibitors, the WFH recommends clotting factor replacement therapy for acute bleeds. **CB**



Recommendation 8.3.8:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH recommends clotting factor replacement therapy including FVIII for those with low-responding inhibitors; the WFH prefers rFVIIa over aPCC for those with high-responding FVIII inhibitors due to the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. **CB**

Recommendation 8.3.9:

- For patients with hemophilia A and inhibitors receiving emicizumab who have an acute bleed, the WFH prefers rFVIIa over aPCC, because of the risk of thrombotic microangiopathy.
- **REMARK:** The WFH suggests following black box warnings for emicizumab and maintaining vigilance as new evidence develops.
- **REMARK:** Caution is urged when rFVIIa is used in patients receiving emicizumab who have risk factors for thrombosis (e.g., past venous thromboembolism, obesity, smoking, chronic infection, inflammation) due to the risk of acute non-STEMI and pulmonary embolism. Thrombotic risks may last for up to 6 months during which plasma levels of emicizumab may persist. **CB**

Rayment R et al., 2020 [13].

British Society for Haematology

Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with haemophilia A and B

Zielsetzung

This guideline builds on the former, accepting the clear evidence of benefit of prophylaxis in children with SHA. It addresses

the optimum use of prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B and gives evidence-based recommendations where appropriate.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, EMBASE and the Cochrane databases on 10.9.18

LoE / GoR

- GRADE

Quality of Evidence and criteria for assigning the quality of evidence

The quality of evidence is graded as high (A), moderate (B), low (C) or very low (D).

Type of evidence	<p>Randomized trial = high (A) Observational study = low (C) Any other evidence = very low (D)</p>
Decrease* grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Serious or very serious limitation to study quality • Important inconsistency • Some or major uncertainty about directness • Imprecise or sparse data • High probability of reporting bias <p>*Each quality criteria can reduce the quality by one or, if very serious, by two levels</p>
Increase grade if	<ul style="list-style-type: none"> • Strong evidence of association—significant relative risk of > 2 (< 0.5) based on consistent evidence from two or more observational studies, with no plausible confounders (+1) • Very strong evidence of association—significant relative risk of > 5 (< 0.2) based on direct evidence with no major threats to validity (+2) • Evidence of a dose response gradient (+1) • All plausible confounders would have reduced the effect (+1)

In general:

(A) High: further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect

(B) Moderate: further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate

(C) Low: further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate

(D) Very Low: any estimate of effect is very uncertain

Strength of Recommendation

Strong (grade 1): Strong recommendations are made if clinicians are certain that benefits do, or do not, outweigh risks and burdens. Grade 1 recommendations can be applied uniformly to most patients and words such as “recommend”, “offer” and “should” are appropriate.

Weak (grade 2): Weak recommendations are made if clinicians believe that benefits and risks and burdens are finely balanced, or appreciable uncertainty exists about the magnitude of benefits and risks. In addition, clinicians are becoming increasingly aware of the importance of patient values and preferences in clinical decision making. When, across the range of patient values, fully informed patients are liable to make different choices, guideline panels should offer weak recommendations. Grade 2 recommendations require judicious application to individual patients and words such as “suggest” and “consider” are appropriate.

Sonstige methodische Hinweise

- prophylaxis in children and adults with haemophilia A and B

What is the aim of prophylaxis in the management of a person with haemophilia (PWH)?

Recommendations

- All children with SHA or SHB should receive primary prophylaxis. Grade 1A
- Primary prophylaxis should be considered for all children with baseline factor levels of 1–3 iu/dL. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to any PWH who has sustained one or more spontaneous joint bleeds. Grade 2C
- Prophylaxis should be offered to a PWH who has established joint damage due to haemarthroses who experiences ongoing bleeding. Grade 1B

Choice of product

Recommendations

- The choice of factor replacement product must involve shared decision-making with the person with haemophilia and/or their parent/legal guardian. Grade 1C
- Switching between factor replacement products may be performed in patients with more than 150 exposure days and no prior inhibitor. Grade 1C



- Recombinant FVIII and FIX EHL products should be used according to published UKHCDO guidance and used only when they provide clear clinical benefit over standard half-life products. Grade 1C

Emicizumab

Recommendation

- Emicizumab may be offered to a PWSHA aged >2 years without an inhibitor as an alternative to prophylaxis with FVIII
- Due to the limited data available for children aged <2 years, both for SHA with and without inhibitors, caution is advised when considering emicizumab in this age-group
- Counselling should be provided before changing treatment and consideration given to individual lifestyle, particularly with regard to high impact activity.
- In PWSHA and a past history of an inhibitor consideration should be given to continuing intermittent exposure to FVIII to maintain tolerance.
- National Guidance should be followed in the prescribing and monitoring of PWSHA using emicizumab prophylaxis and all adverse events should be reported to a national registry.

Choosing the most appropriate regimen for prophylaxis - pharmacokinetics

Recommendations

- Prophylaxis should aim to prevent all bleeds, especially in young children. Grade 2C
- The prophylaxis regimen should not be based on target peak and trough levels but should be tailored to prevent bleeding for an individual within his usual daily activity schedule. A trough of >1 iu/dl or even >3 iu/dl may be required in many cases to achieve this. Grade 2C



- The prophylaxis regimen should be individualised, determined jointly with the patient and based on PK data, patient activity and patient preferences. Grade 2C
- For small children, doses should be rounded up to the nearest vial size that prevents bleeding. Grade 2C
- A PK analysis using sparse sampling and a validated Pop PK software should be offered to patients when choosing a prophylaxis regimen. Grade 1C
- PK analysis should be repeated, if indicated by the software program used, when changing products, or, in children, with a significant change in weight. Grade 1C

How long should prophylactic factor replacement continue?

Recommendations

- Life-long prophylaxis should be the standard of care and should be encouraged. Grade 1C
- If an adult discontinues prophylaxis, then it should be recommenced in the event of a spontaneous haemarthrosis or any bleeding that interferes with education or employment or quality of life. Grade 2C

Hanley J et al., 2017 [11].

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

Zielsetzung

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

Sonstige methodische Hinweise

The guideline does not sufficiently fulfill the methodological requirements. However, due to limited/lack of higher quality evidence, the guideline is complementarily presented.

Grundlage der Leitlinie

- Verschiedene Hämophilie-Zentren in England waren an der Erstellung der Leitlinie beteiligt. Keine Angabe über Beteiligung von Patientinnen und Patienten.

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit sind nicht explizit dargelegt. Es wird lediglich am Ende des Dokuments angegeben, dass keine Interessenskonflikte bestehen.
- Es wurde eine Literaturrecherche durchgeführt, es ist jedoch unklar, ob diese einer systematischen Recherche entsprach. Die Evidenz wurde mittels GRADE bewertet.
- Konsensusprozesse und Begutachtungsverfahren wurden nicht beschrieben.
- Es ist nicht angegeben, ob eine regelmäßige Überprüfung der Aktualität durchgeführt werden soll.

Recherche/Suchzeitraum:

- k.A.

LoE / GoR

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

Empfehlungen

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).

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).

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).

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 06 of 12, June 2021) on 21.06.2021

#	Suchfrage
1	[mh "hemophilia a"]
2	((haemophilia* OR hemophilia*) NEAR a):ti,ab,kw
3	(haemophilia* OR hemophilia*):ti
4	((F OR FACTOR) NEXT (8 OR VIII)) OR FVII):ti,ab,kw
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from Jun 2016 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) on 21.06.2021

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab]
3	((("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[tiab]) AND deficien*[tiab])
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT

#	Suchfrage
	(letter[pt] OR newspaper article[pt])) 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 ("2016/06/01"[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 [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 21.06.2021

#	Suchfrage
1	hemophilia a[mh]
2	(haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab])
3	(("factor VIII"[tiab] OR "factor 8"[tiab] OR FVIII[tiab] OR F-VIII[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 <i>recommendation*[ti]</i>)
6	(#5) AND ("2016/06/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b SGB V (Hämophilie); zuletzt geändert am 15. Dezember 2011 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2011. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-38-39_43-45_63_40-42_71_rot.pdf.
2. **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 1. November 2018 - Rurioctocog alfa pegol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2018. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-365/2018-11-01_Geltende-Fassung_Rurioctocogalfapegol_D-356.pdf.
3. **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: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-99/2014-07-03_Geltende-Fassung_Turoctocog-alfa_D-092.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 05. September 2019 - Emicizumab (neues Anwendungsgebiet: Hämophilie A, ohne Hemmkörper) [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-449/2019-09-05_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-426.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 6. Februar 2020 - Turoctocog alfa pegol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2020. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-478/2020-02-06_Geltende-Fassung_Turoctocog-alfa-pegol_D-468.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 7. Mai 2015 - Simoctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-148/2015-05-07_Geltende-Fassung_Simoctocog-alfa_D-140.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 16. Juni 2016 - Efmoroctocog alfa [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-210/2016-06-16_Geltende-Fassung_Efmoroctocog-alfa_D-195.pdf.
8. **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: 22.06.2021]. URL:

https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-277/2017-07-20_Geltende-Fassung_Lonococog-alfa_D-273.pdf.

9. **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. Juni 2019 / 27. August 2019 - Damoctocog alfa pegol [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-423/2019-08-27_Geltende-Fassung_Damococog-alfa-pegol_D-425.pdf.
10. **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. September 2018 / 17. Oktober 2019 - Emicizumab [online]. Berlin (GER): G-BA; 2019. [Zugriff: 22.06.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-355/2019-10-17_Geltende-Fassung_Emicizumab_D-348.pdf.
11. **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.
12. **Holstein K, Albisetti M, Bidlingmaier C, Halimeh S, Heine S, Klamroth R, et al.** Practical guidance of the GTH Haemophilia Board on the use of emicizumab in patients with haemophilia A. *Hamostaseologie* 2020;40(5):561-571.
13. **Rayment R, Chalmers E, Forsyth K, Gooding R, Kelly AM, Shapiro S, et al.** Guidelines on the use of prophylactic factor replacement for children and adults with haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2020;190(5):684-695.
14. **Reyes A, Revil C, Niggli M, Chebon S, Schlagmuller S, Flacke JP, et al.** Efficacy of emicizumab prophylaxis versus factor VIII prophylaxis for treatment of hemophilia A without inhibitors: network meta-analysis and sub-group analyses of the intra-patient comparison of the HAVEN 3 trial. *Curr Med Res Opin* 2019;35(12):2079-2087.
15. **Srivastava A, Santagostino E, Dougall A, Kitchen S, Sutherland M, Pipe SW, et al.** WFH guidelines for the management of hemophilia, 3rd edition. *Haemophilia* 2020;26 Suppl 6:1-158.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. Verfo 5. Kapitel § 7 Abs. 6

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Standard in der Behandlung zur Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie A ohne FVIII-Hemmkörper ist eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes unter Berücksichtigung von:

1. FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit
2. Emicizumab

Standard in der Prophylaxe von Blutungen bei Kindern und erwachsenen Patienten mit Hämophilie A mit FVIII-Hemmkörpern ist eine Therapie mit:

3. Emicizumab

Die Therapie bei Hämophilie A erfolgt abhängig von der F VIII-Restaktivität und der individuellen Blutungsneigung therapeutisch („on demand“) mit dem Ziel Blutungen frühzeitig zu stoppen und eine rasche Restitution zu erreichen. Prophylaktisch vor und bei Eingriffen/Operationen sowie primär prophylaktisch erfolgt die Behandlung mit dem Ziel der Verhinderung von Blutungen. Kriterien für die Therapieentscheidung beim und mit dem individuellen, erwachsenen Patienten sind bisherige Behandlungserfahrungen in der Verhinderung von Blutungen, Verhinderung der Bildung von Hemmkörpern und Erhalt bzw. Erreichen der bestmöglichen Körperintegrität (Gelenkfunktion) und Lebensqualität.

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

Stand des Wissens

Hämophilie A ist eine seltene, X-chromosomal rezessiv vererbte Erkrankung des Gerinnungssystems mit verminderter oder fehlender Synthese von Faktor VIII. Klinisch werden die Schweregrade leicht, mittelschwer und schwer unterschieden. Sie korrelieren mit dem Ausmaß des Faktor-VIII-Mangels [1].

Für das Jahr 2019 waren mit Stand vom 1. Juli 2020 bisher 3.397 Patienten mit Hämophilie A an das Deutsche Hämophilie-Register gemeldet worden [2]. Ein Rückgang der Patientenzahlen gegenüber dem Vorjahr war auf ein zögerliches Meldeverhalten zurückgeführt worden. Der relative Anteil von Patienten mit schwerem Verlauf betrug 61%. Patienten mit schwerem Verlauf neigen seit der frühen Kindheit zu vermehrten Blutungen spontan oder nach geringem Trauma und verzögerter Blutstillung nach operativen Eingriffen. Charakteristisch sind Einblutungen in Gelenke, insbesondere in die stärker beanspruchten Knie-, Sprung- und Ellenbogengelenke. Rezidivierende Blutungen können zu Destruktionen mit Versteifungen führen. Vor allem die Hämophilie-Arthropathie ist ein wesentlicher Faktor in der langfristigen Morbidität und Invalidisierung der Hämophilie-Patienten. Ohne Therapie sind auch lebensbedrohliche Blutungen intrazerebral und in kritischen Organen möglich.

Die Betreuung von Patienten mit Hämophilie A hat in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht [3]. Die Lebenserwartung von Patienten mit Hämophilie A, die nicht mit HIV infiziert sind, ist heute mit der Lebenserwartung der männlichen Bevölkerung vergleichbar [4].

Für die Behandlung von Patienten mit Hämophilie A stehen in Deutschland Plasma-basierte, rekombinante FVIII-Präparate und der monoklonale Antikörper Emicizumab zur Verfügung. Bei Plasma-basierten FVIII-Präparaten gibt es eine breite Auswahlmöglichkeit zwischen unterschiedlichen, zugelassenen Produkten. Die unter den Maßgaben der Zulassung erhobenen Daten zeigen eine hohe Wirksamkeit aller zugelassenen Plasma-basierten oder rekombinanten FVIII-Präparate von $\geq 90\%$ zur Beherrschung von typischen Blutungen z. B. in große Gelenke. Mit der prophylaktischen Faktor VIII-Gabe in einer individuell angepassten Dosis sind heute Blutungsraten von einer Blutung/Jahr oder weniger realisierbar.

In den letzten Jahren wurden in Deutschland verschiedene FVIII-Präparate mit verlängerter Halbwertszeit eingeführt. Die chemischen Modifikationen sind unterschiedlich. Dazu gehören:

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.</p>
<ol style="list-style-type: none">4. Pegylierung5. einkettiges Polypeptid6. Fusion mit einem Fc-Fragment von humanen Immunglobulin. <p>Eine weitere Innovation war die Einführung von Emicizumab [5, 6, 7, 8]. Emicizumab ist ein bispezifischer Antikörper. Er bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X und imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII. Durch Emicizumab ist auch eine subkutane Applikation im Unterschied zur bisher sonst erforderlichen, intravenösen Applikation der Therapeutika möglich.</p> <p>Durch die neuen Präparate kann das Prophylaxe-Intervall auf bis zu 1 Woche bei intravenöser Gabe halbwertszeitverlängerter Faktor VIII-Präparate und auf bis zu 4 Wochen bei subkutaner Gabe von Emicizumab verlängert werden.</p> <p>Ein kritisches Problem in der Betreuung von Patienten mit Hämophilie A ist die Entwicklung von Alloantikörpern ("Hemmkörper") gegen FVIII [9]. Die kumulative Inzidenz liegt bei 20-35%. Einige Inhibitoren bilden sich spontan zurück, andere können zum Krankheitsbild der Hemmkörper-Hämophilie führen und erfordern aufwändige Maßnahmen zur Induktion einer Immuntoleranz [10]. In der Regel entwickeln sich die Antikörper in den ersten 50 Expositionstagen mit Faktor VIII in einem Alter von 12 Monaten. In einer randomisierten Studie war das Risiko für die Bildung inhibitorischer Alloantikörper bei rekombinanten Präparaten auf das fast Zweifache gegenüber plasmatischen Präparaten erhöht [11], allerdings haben jedes Faktor VIII-Konzentrat und jeder Patient ein individuelles Risiko.</p> <p>In der Therapie von Patienten mit Hämophilie A und FVIII-Hemmkörpern bestehen verschiedene Optionen in Prophylaxe und Therapie:</p> <ol style="list-style-type: none">7. Immuntoleranztherapie (ITT)8. Applikation von humanen Bypass-Produkten9. Rekombinanter porciner F VIII10. Emicizumab.

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

Der bispezifische Antikörper Emicizumab bindet sowohl an Faktor IX als auch an Faktor X, imitiert durch diese Brückenbildung die Aktivität von aktiviertem Faktor VIII und ist wirksam bei Patienten mit Inhibitoren [12]. In Ergänzung zu den Zulassungsdaten liegen inzwischen Langzeitbeobachtungen der Studien HAVEN 1-4 [13] und Daten aus der Versorgung in Europa vor [14]. Sie bestätigen die hohe Wirksamkeit, die gute Verträglichkeit und die Verfügbarkeit des Präparates.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der “Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren in allen Altersgruppen“, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Ja, diese sind in einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes enthalten. Sie berücksichtigen:

1. Intravenöser Zugang
2. Alter (Zulassung ab 12 Jahre für PEG-Produkte)
3. Therapieadhärenz
4. Blutungshäufigkeit
5. Vorbestehende Gelenkschäden
6. Sportliche Aktivitäten

Wie wird der Stellenwert von Emicizumab eingeschätzt gegenüber verfügbaren Therapiealternativen? Welche Rolle spielt Emicizumab in der Versorgungspraxis bei der Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A und Inhibitoren?

Emicizumab stellt für Patienten mit Hämophilie A und therapierelevantem Inhibitor eine hochwirksame und sichere Therapieoption dar – bei fehlendem head-to-head Vergleich mit Bypassprodukten – für alle Patienten, auch solchen nach erfolgloser Immuntoleranztherapie [15].

Eine umfassende Analyse der aktuellen Versorgungssituation liegt nicht vor.

Referenzen

Kontaktdaten

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Indikation gemäß Beratungsantrag

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

1. Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. 4. Auflage, Dtschl. Ärzteblatt 105:A2121, 2008.
2. Deutsches Hämophileregister, Stand vom 1. 7. 2020. https://www.pei.de/DE/regulation/melden/dhr/dhr-node.html?cms_tabcounter=3
3. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD et al.: Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. N Engl J Med 357:535-544, 2007. PMID: [17687129](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17687129/)
4. Darby SC, Kan SW, Spooner RJ et al.: Mortality rates, life expectancy, and causes of death in people with hemophilia A or B in the United Kingdom who were not infected with HIV. Blood 110:815-825, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-10-050435](https://doi.org/10.1182/blood-2006-10-050435)
5. Shima M, Hanabusa H, Taki M et al.: Factor VIII-Mimetic Function of Humanized Bispecific Antibody in Hemophilia A. N Engl J Med 374:2044-2053, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1511769](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1511769)
6. Mahlangu JN, Oldenburg J, Paz-Priel I et al.: Emicizumab Prophylaxis in Patients Who Have Hemophilia A without Inhibitors N Engl J Med 378:811-822, 2018. DOI: [10.1056/NEJMoa1803550](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1803550)
7. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/355/>
8. <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/449/>
9. Gouw SC, van der Bom JG, Auerswald G et al.: Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. Blood 109:4693-4697, 2007. DOI: [10.1182/blood-2006-11-056317](https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-056317)
10. Gouw SC, van der Bom JG, Ljung R et al.: Factor VIII products and inhibitor development in severe hemophilia A. N Engl J Med 368:231-239, 2013. DOI: [10.1056/NEJMoa1208024](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1208024)
11. Peyvandi F, Mannucci PM, Garagiola I et al.: A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. N Engl J Med. 374:2054-2064, 2016. DOI: [10.1056/NEJMoa1516437](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1516437)
12. Oldenburg J, Mahlangu JN, Kim B et al.: Emicizumab Prophylaxis in Hemophilia A with Inhibitors. N Engl. J Med 377:809-818, 2017. DOI: [10.1056/NEJMoa1703068](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1703068)

<p>Kontaktdaten</p> <p>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</p>
<p>Indikation gemäß Beratungsantrag</p> <p>Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A mit und ohne Inhibitoren (angeborener Mangel an Faktor VIII) in allen Altersgruppen.</p>
<p>13. Callaghan MU, Negrier C, Paz-Priel I et al.: Long-term outcomes with emicizumab prophylaxis for hemophilia A with or without FVIII inhibitors from the HAVEN 1-4 studies. Blood 137:2231-2242, 2021. DOI: 10.1182/blood.2020009217</p> <p>14. Krumb E, Fijmndraat K, Makris M et al.: Adoption of emicizumab (Hemlibra®) for hemophilia A in Europe: Data from the 2020 European Association for Haemophilia and Allied Disorders survey. Haemophilia epub Jun 30, 2021. DOI: 10.1111/hae.14372</p> <p>15. Escuriola-Ettingshausen C, Auerswald G, Königs C et al.: Optimizing the management of patients with haemophilia A and inhibitors in the era of emicizumab: Recommendations from a German expert panel. J. Haemophilia 27:e305-e313, 2021. DOI: 10.1111/hae.14010. Epub 2020 Sep 16</p>