

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: Emicizumab

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

Emicizumab [Hämophilie A mit Faktor VIII-Hemmkörpern]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Tabelle „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“

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

nicht angezeigt

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

- Richtlinie Ambulante Behandlung im Krankenhaus nach § 116b des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie))
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Turoctocog alfa vom 3. Juli 2014
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Simoctocog alfa vom 7. Mai 2015
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Efmoroctocog alfa vom 16. Juni 2016
- Beschluss zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Lonoctocog alfa vom 20. Juli 2017

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Emicizumab Hemlibra®	Hemlibra wird angewendet als Routineprophylaxe von Blutungsereignissen bei Patienten mit Hämophilie A und Faktor VIII Hemmkörpern. Hemlibra kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.
Faktor VIII Präparate	
rekombinant	
Lonococog 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®	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.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

<p>Recombinante Antihämophilie Faktor® Kovaltry® Iblias®</p>	<p>KOGENATE®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Dieses Arzneimittel enthält keinen von-Willebrand-Faktor und ist deshalb bei von-Willebrand-Jürgens-Syndrom nicht angezeigt. Dieses Produkt wird für die Behandlung von Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern <u>in jedem Alter</u> angewendet. 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. Kovaltry®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Kovaltry kann bei <u>allen Altersgruppen</u> angewendet werden. 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>
<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 <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>
<p>Simoctocog alfa B02BD02 Nuwiq®</p>	<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>
<p>aus menschlichem Plasma gewonnen</p>	
<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. Faktor VIII SDH Intersero®: Prophylaxe und Therapie von Blutungen bei – Hämophilie A (angeborenem Faktor VIII Mangel) – Erworbenem Faktor VIII-Mangel. 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 das von Willebrand-Syndrom indiziert. IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A, Octanate®: 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. IMMUNATE STIM plus®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit angeborenem oder erworbenem Faktor VIII-Mangel (Hämophilie A,</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>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</p> <ul style="list-style-type: none"> – Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII Mangel) – Allen Formen von erworbenem Faktor-VIII-Mangel – Hemmkörperhämophilie mit Faktor-VIII Inhibitor <p>Octanate enthält keinen von Willebrand-Faktor in pharmazeutisch wirksamer Menge und ist daher nicht für die Behandlung des von Willebrand-Syndroms indiziert.</p>
<p>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.</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.</p> <p>Optivate®: Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel).</p> <p>Voncento 1000 I.E./2400 I.E.®: Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel) Prophylaxe und Behandlung von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A.</p> <p>Wilate 450/900®: Hämophilie A. Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener FVIII-Mangel).</p>
<p>mit Faktor VIII- Inhibitor-Bypassing- Aktivität angereicherte Humanplasma- fraktion B02BD03 Feiba®</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-A-Patienten mit FVIII-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Hämophilie-B-Patienten mit FIX-Inhibitor • Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei nicht Hämophiliekranken mit einem erworbenen Inhibitor gegen die Faktoren VIII, IX oder XI. <p>In einzelnen Fällen wurde FEIBA erfolgreich bei von-Willebrand-Patienten mit einem Inhibitor eingesetzt.</p> <p>FEIBA wurde außerdem in Kombination mit Faktor VIII-Konzentrat für eine Langzeittherapie eingesetzt, um eine vollständige und dauerhafte Eliminierung des FVIII-Inhibitors zu erreichen und so eine regelmäßige Behandlung mit FVIII-Konzentrat wie bei Patienten ohne Inhibitor zu ermöglichen.</p>

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen

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

Inhalt

Systematische Recherche:.....	6
Indikation:.....	6
IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse	8
Systematische Reviews.....	15
Leitlinien	18
Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	27
Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	29
Literatur:.....	31

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 16.05.2017 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database), MEDLINE (PubMed), AWMF, Clinical Evidence, DAHTA, G-BA, GIN, IQWiG, NGC, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 256 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. Nachträglich wurde ein G-BA-Beschluss von 2017 identifiziert und in die Synopse aufgenommen. Insgesamt ergab dies 15 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

Indikation:

Routineprophylaxe zur Vermeidung von Blutungen oder zur Reduktion der Häufigkeit von Blutungsereignissen bei Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel) **und Faktor VIII-Hemmkörpern**

Abkürzungen:

aPCC	activated prothrombin complex concentrates
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CCO	Cancer Care Ontario
CVAD	central venous access device
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
FVIII	Faktor VIII
FIX	Faktor IX
HRQoL	Health-related quality of life
ITI	immune tolerance induction
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
NCI	National Cancer Institute
NGC	National Guideline Clearinghouse
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PCC	prothrombin complex concentrates
rFVIIa	recombinant activated factor VII
rFVIII	Rekombinanter Faktor VIII
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

IQWiG-Berichte/G-BA-Beschlüsse

<p>G-BA, 2011 [7].</p> <p>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. 4 655) vom 30. Dezember 2011 in Kraft getreten am 31. Dezember 2011. Anlage 2, Nr. 2: Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p>	<p>Diagnostik und Versorgung von Patienten mit Gerinnungsstörungen (Hämophilie)</p> <p>Konkretisierung der Erkrankung und des Behandlungsauftrages mittels Angabe von Diagnosen (mit ICD-Kodifizierung) mit diagnostischen und therapeutischen Prozeduren</p> <p>Zu hämostaseologischen/transfusionsmedizinischen Fragestellungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Therapiewahl (z. B. Immuntoleranz, Prophylaxe vs. Bedarfsmedikation, Heimselbstbehandlung) • Präparatewahl (Heimselbstbehandlung, rekombinante vs. Plasmapräparate, Dosis) • Laboruntersuchungen (Klinische Chemie und Blutbild, Blutgruppenbestimmung und weitere immunhämatologische Diagnostik, umfassende Gerinnungsdiagnostik mit Einzelfaktorbestimmungen, Hemmkörperbestimmung- und Titration, immunologische und HLA-Diagnostik) • Infektionsdiagnostik (HIV, Hepatitis B und C etc.) • Transfusion von Blutkomponenten <p>Die Betreuung der Hämophilie-Patienten soll in einem interdisziplinären Team erfolgen.</p> <p>Das Krankenhaus sollte an (inter-) nationalen (prospektiven) Studien und Dokumentationen/Erfassungen (Register) zur Hämo- und Pharmakovigilanz teilnehmen. Die Befähigung zu klinischer Forschung, zur Durchführung klinischer Prüfungen nach § 40 AMG sowie zur Behandlung mit Blutprodukten gemäß §§ 14, 15 TFG sollte vorliegen.</p> <p>Das interdisziplinäre Team soll von einem Internisten (Hämostaseologen oder Hämatologen) oder einem Transfusionsmediziner mit der fakultativen Weiterbildung Hämostaseologie oder einem Pädiater geleitet und koordiniert werden.</p>
<p>G-BA, 2014 [5].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V –</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</p> <p>NovoEight®1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Mangel an Faktor VIII). NovoEight® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</p> <p>Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt.</p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten:</p>

<p>Turoctocog alfa</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2014 [12].</p>	<p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>G-BA, 2015 [6].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa</p> <p>Vgl. auch IQWiG, 2015 [10]</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet: Simoctocog alfa (Nuwiq®)¹ ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Nuwiq® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituionspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Behandlung mit rekombinanten oder aus humanem Plasma gewonnenen Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparaten: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>
<p>IQWiG, 2015 [11].</p> <p>Therapie von Hämophilie-Patienten. Rapid Report A13-07</p>	<p>Fragestellung Das Ziel des vorliegenden Rapid Reports untergliedert sich in 3 Teilfragestellungen: 1) Eine Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten. Dies betrifft den Vergleich: - unterschiedlicher Therapiestrategien (anlassbezogen vs. prophylaktisch), - verschiedener Faktorpräparate (aus Humanplasma gewonnen bzw. rekombinant), - unterschiedlicher Dosierungsregime, - unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (primär bzw. sekundär prophylaktisch, Dauer der prophylaktischen Behandlung). 2) Eine Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung erfolgt auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung. 3) Eine Überprüfung, inwieweit sich aktuelle Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen zur langfristigen Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland auf die in den ersten beiden Fragestellungen identifizierte Evidenz stützen. Die Überprüfung basiert dabei auf Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen, die mithilfe einer Befragung von Behandlungszentren und einer Recherche nach deutschen Behandlungsleitlinien identifiziert werden.</p> <p>Teilfragestellung 1 <u>Unterschiedliche Therapiestrategien</u> Für den Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten wurden insgesamt 3 Langzeitstudien identifiziert. Bis vor kurzer Zeit lag Evidenz für den</p>

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

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

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

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

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

Tabelle 1: Studienpool der systematischen Literaturrecherche

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

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

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

^a: Studien, die Kinder und Erwachsene eingeschlossen haben oder für die keine Angaben zum Alter vorliegen, wurden beiden Altersgruppen zugeordnet. In 2 Studien wurden Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. In einer Studie (BI 4.022 / 71-301 HA-A [Beriate-P Studie]) wurden Jugendliche ab 14 Jahre eingeschlossen. Diese Studie wurde daher ausschließlich der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. In einer weiteren Studie (SPINART) konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahre eingeschlossen werden, tatsächlich war aber der jüngste eingeschlossene Patient 15 Jahre alt. Daher wird auch diese Studie der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet.
Die Felder enthalten jeweils die Anzahl der Studien, die zu dem jeweiligen Therapievergleich für den betrachteten Erkrankungsstyp beziehungsweise die betrachtete Altersgruppe vorliegen (Anzahl laufender Studien in Klammern)

Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime

Insgesamt 5 Studien untersuchten unterschiedliche prophylaktische Therapieregime, von denen 1 Studie jedoch noch nicht abgeschlossen ist. In 3 Studien wurde jeweils eine Standardprophylaxe (bspw. 3-mal wöchentlich 25 bis 40 IE/kg) im Vergleich zu einem alternativen prophylaktischen Therapieregime (patientenindividuelle Dosierungen auf der Basis von pharmakokinetischen Parametern) untersucht, 2 weitere Studien (davon eine laufende Studie) untersuchten standardprophylaktische Therapieregime mit jeweils unterschiedlichen Applikationsfrequenzen und Dosierungen. Dabei liegen Ergebnisse aus 3 dieser Studien [7,72,75] erst seit Kurzem öffentlich vor (Publikation beziehungsweise Registerbericht zwischen 2011 und 2012), sodass die Evidenzlücken teilweise gefüllt werden konnten.

7. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P et al. A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J Thromb Haemost* 2012; 10(3): 359-367.
72. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 2014; 20(3): 398-406.
75. Lindvall K, Astermark J, Björkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S et al. Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia* 2012; 18(6): 855-859.

Unterschiedliche Faktorpräparate

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

Das Swedish Council on Health Technology Assessment diskutiert hierzu, dass die pharmazeutischen Unternehmen offensichtlich keine wissenschaftliche Grundlage für verschiedene Faktorpräparate vergleichende Studien sähen, da

es angesichts kleiner heterogener Patientengruppen und erwarteter kleiner Unterschiede fraglich sei, ob diese gezeigt werden können [2]. Zudem erfordere die Zulassung keine vergleichenden Studien über einen längeren Zeitraum [9,12].

2. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of hemophilia A and B and von Willebrand Disease: a systematic review. Stockholm: SBU; 2011. (SBU-Rapports; Band 208E).

URL:

<http://sbu.se/upload/Publikationer/Content0/1/Blodarsjuka/Treatment%20of%20Hemophilia%20A%20and%20B.pdf>.

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

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

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

Fazit aus Teilfragestellung 2

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

Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen

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

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

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

Studien mit Kindern

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

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

- einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen,

	<ul style="list-style-type: none"> - keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes sowie des Schmerzes aufgrund fehlender Daten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheits-bezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten, keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und katheterassoziierte Thrombosen aufgrund fehlender Daten sowie im Hinblick auf Infektionen an der Kathetereinstichstelle, SUE, Abbrüche wegen UE und die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten. <p>Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Kindern mit Hämophilie B liegen keine Daten vor.</p> <p><u>Komplikationen in der Behandlung der Hämophilie – Hemmkörperbildung</u></p> <p>(Eine umfassende Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen bei Patienten mit Hemmkörpern ist nicht Bestandteil der Fragestellung dieses Berichts.)</p> <ul style="list-style-type: none"> • wichtigste Komplikation in der Behandlung von Hämophilie-Patienten • treten bei bis zu 30 % vorher unbehandelter Patienten mit schwerer Hämophilie A innerhalb der ersten 100 Tage nach Exposition auf und führen zu einem erhöhten Blutungsrisiko aufgrund einer Inaktivierung des substituierten Blutgerinnungsfaktors [2,9,10] • Einteilung des Schweregrads einer Hemmkörperbildung durch Messung des Antikörpertiter, welcher mittels Bethesda-Assay bestimmt wird: Patienten mit einem Hemmkörpertiter von weniger als 5 Bethesdaeinheiten werden als Low-Responder bezeichnet, Patienten mit einem Hemmkörpertiter von mehr als 5 Bethesdaeinheiten als High-Responder • Low-Responder: Möglichkeit einer Überspielung des Hemmkörpers mittels vorübergehender Dosiserhöhung des jeweiligen Blutgerinnungsfaktors • High-Responder: im Falle von akuten Blutungen Behandlung mit einem aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrat oder rekombinanten Faktor VII als Bypass-Therapeutikum • Hemmkörperelimination durch eine hoch dosierte Langzeittherapie mit dem jeweiligen Blutgerinnungsfaktor (Erzeugung einer Immuntoleranz)
<p>G-BA, 2016 [3].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Efmorocog alfa, vom 16. Juni 2016</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. November 2015): Efmorocog alfa (Elocta®)1 ist angezeigt zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor VIII-Mangel). Elocta® kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie: Es wird vorausgesetzt, dass es sich bei der Patientenpopulation in der vorliegenden Indikation um Faktor VIII substituierungspflichtige Hämophiliepatienten handelt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie für die Behandlung und Prophylaxe von Blutungen bei der Hämophilie A sind rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor VIII-Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie): Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

<p>Vgl. auch IQWiG 2016 [8]</p>	
<p>G-BA, 2017 [4].</p> <p>Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Lonoctocog alfa, vom 20. Juli 2017</p> <p>Vgl auch IQWiG, 2017 [9].</p>	<p>Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung 04. Januar 2017)</p> <p>Therapie und Prophylaxe von Blutungen bei Patienten mit Hämophilie A (angeborener Faktor-VIII-Mangel) AFSTYLA kann bei allen Altersgruppen angewendet werden.</p> <p>Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Rekombinante oder aus humanem Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktor-VIII- Präparate.</p> <p>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</p> <p>Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p>

Systematische Reviews

<p>Castro HE et al., 2014 [1]. The History and Evolution of the Clinical Effectiveness of Haemophilia Type A Treatment: A Systematic Review</p>	<p>1. Fragestellung</p> <p>Wirksamkeit verschiedener Behandlungsstrategien bei Patienten mit Hämophilie A.</p>
	<p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Personen aller Altersgruppen mit Hämophilie A aller Schweregrade</p> <p><u>Intervention:</u> current interventions (ab 1970, aus Plasma gewonnene Blutgerinnungsfaktoren)</p> <p><u>Komparator:</u> conventional interventions</p> <p><u>Endpunkt:</u> k.A.</p> <p><u>Methodik:</u> Systematischer Review von kontrollierten und nicht-kontrollierten Studien sowie systematischen Reviews. Keine gepoolten Ergebnisse</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> Medline, Embase, health economics and health technology assessment database, Ovid, ACP Journal Club, Cochrane Controlled Trials Register, The Cochrane Database of Systematic Reviews und Econlit ab 1970 bis k.A.</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 38 Studien, k.A. zu Gesamtanzahl der Patienten</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u> Studies were ranked based on quality. RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study were scored as ++; when findings came from case and control studies, case studies, observational studies fulfilling all criteria for internal validity according to the type of study, or from RCTs, Meta-analyses, Systematic reviews, Cohort studies partially fulfilling criteria for internal validity, they were ranked as +; evidence from the grey literature or case-control studies, case studies, observational studies that did not fulfil any criterion for internal validity were scored 0.</p>
	<p>3. Ergebnisdarstellung</p> <p>Die Primärprophylaxe mit Faktor VIII Präparaten wird empfohlen. Evidenz aus einem RCT für eine geringere Blutungsfrequenz im Vergleich zur on-demand Therapie. Es besteht kein Konsens über das Standardvorgehen (z.B. Dosierung von Faktorpräparaten) zur Prophylaxe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prophylaxis defined as a form of prevention has proven to be superior in preventing bleeding events, and their subsequent sequelae. • Although there are several prophylactic schemes a consensus meeting of experts held in London in 2002, helped to define “primary prophylaxis” as a long-term continuous treatment (intent of treating 52 weeks/year up to adulthood receiving treatment at a

minimum of 46 weeks/year), started before the age of 2 years and prior to any clinically evident joint bleeding or before the onset of joint damage 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 UI/Kg to treat articular bleeds), the annual mean incidence of bleeding episodes was much less in the prophylaxis group compared to the on-demand group (0.63 ± 1.35 vs. 4.89 ± 3.57 respectively $P < 0.001$).
- A consensus about the best prophylaxis protocol is still undetermined. Primary prophylaxis based on the Swedish protocol (also known as the high-dose Malmö protocol) involves the administration of 20–40 FVIII UI/Kg three times a week, and is currently considered the gold standard of care. This protocol is recommended by the WFH, WHO, the UK Haemophilia Centre Doctors Organization and the Medical and Scientific Advisory Council of the US National Haemophilia Foundation as the optimal treatment until a cure is available.
- The Dutch intermediate-dose prophylaxis protocol supplies 15–25 FVIII IU/Kg infused two or three times a week and the subsequent prophylactic dose is adjusted based on spontaneous breakthrough bleeding into joints and not according to the subject body weight or trough levels of FVIII.
- 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 haemorrhages 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

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Activated Prothrombin Complex concentrate (aP-CCs)], FVIII bypassing agent—FEIBA: <ul style="list-style-type: none"> ▪ 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): <ul style="list-style-type: none"> ○ Response judged to be effective in about 80% of cases at 6 hours (for acute bleeding episodes) ○ bleeding frequency was reduced by 45% and 59% during prophylaxis ○ No thromboembolic events were reported during the prophylaxis treatment period - Immune tolerance therapy <ul style="list-style-type: none"> ○ Goal: inhibitor eradication ○ High dose, high frequency of FVIII + maybe FEIBA + maybe extracorporeal immunoadsorption, cyclophosphamide, intravenous immunoglobulin, immunosuppressant drugs, Rituximab <p>Critical appraisal:</p> <p>9 studies scored ++, 26 studies scored +, and 3 studies scored 0</p>
	<p>4. Anmerkungen/Fazit der Autoren</p> <p>Literature has largely demonstrated the superior clinical effectiveness of prophylaxis when compared with on-demand therapy. Data from the WFH and WHO proved that prophylaxis is still distant to become universal, and for those countries with the lowest per capita gross national product (GNP) haemophilia healthcare is either inadequate, or there is no care at all.</p>

Leitlinien

<p>Lopez-Fernandez MF et al., 2016 [13].</p> <p>Spanish Consensus Guidelines on prophylaxis with bypassing agents in patients with haemophilia and inhibitors</p>	<p>Fragestellung: Entwicklung einer Evidenz – und Expertenmeinung basierten Leitlinie zur prophylaktischen Therapie von Patienten mit Hämophilie A und hohen Titern an FVIII Inhibitoren</p>
	<p>Methodik</p> <p><u>Grundlage der Leitlinie</u></p> <p>A literature search of articles published in the English language up to March 2015 was undertaken using PubMed/Medline and the main international haematology and thrombosis and haemostasis congresses (up to March 2015).</p> <p>The expert panel included nine Spanish haematologists.</p> <p><u>LoE/GoR</u></p> <p>The levels of evidence (LE) and recommendations were evaluated according to the system developed by the USA Agency for Health Care Policy and Research (30). Those recommendations based on evidence obtained from at least one good quality randomised-controlled trial (evidence levels Ia and Ib) were designated as grade A. Those based on well conducted non-randomised clinical studies (evidence levels IIa, IIb, III) were designated as grade B and other recommendations based on expert opinion and/or clinical experience (evidence level IV) were rated as grade C.</p> <p>30. Laffan M, et al. The diagnosis of von Willebrand disease: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors Ö Organization. Haemophilia 2004; 10: 199–217.</p> <p><u>Sonstige methodische Hinweise:</u></p> <p><i>Aus Mangel an fehlenden Studien basieren die meisten Empfehlungen nur auf Fallstudien und Fallserien (Evidenzgrad C). Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt. Empfehlungen werden nicht direkt mit Literatur verknüpft, allerdings wird zugrundeliegende Literatur in vorangestellten Absatz beschrieben.</i></p>
	<p>Empfehlungen</p> <p>Number of analysed studies in each prophylactic group.</p>

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

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

Number of patients included in each prophylactic group.:

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

Which patients may benefit from prophylaxis with bypassing agents?

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

– Prophylaxis is especially advised in patients in whom the disease has a serious impact on daily life, with affected mobility and functionality, poor HRQoL, frequent absences from school or work, or frequent and long hospitalisations (Grade C).

– Short-term prophylaxis (3–6 months) should be considered for patients requiring active or prolonged physiotherapy until goals are met, in older patients with target joints and prior to episodes of strenuous or high-risk activities (Grade C).

Which agent is recommended for each of the patient groups?

– In patients awaiting ITI, rFVIIa should be the prophylactic agent of choice (Grade C). Should this agent fail or be unavailable, aPCC may be used, taking into account that a transient rise in inhibitor titre may occur.

– During ITI and for those not undergoing ITI or in whom ITI has failed, either aPCC or rFVIIa can be used as prophylactic agents (Grade A).

The choice of agent should be made taking into account: age (children or adult patient), previous experience with any of the bypassing agents, patient’s preference, pharmacokinetic properties and ease of infusion.

– Simultaneous or sequential administration of both bypassing agents for prophylactic purposes is discouraged (Grade C).

When should prophylaxis be interrupted?

• When prophylaxis is started during the “pre-ITI” period, it should be continued during ITI as the risk of bleeding is still high during this period.

• Prophylaxis during ITI should be interrupted when the inhibitor titre falls below 1–2 BU/ml or when FVIII levels are measurable.

• In all patients, independent of whether they will undergo ITI or not, prophylaxis should be interrupted either when: i) it has been considered to be inefficacious or to have failed; ii) it is difficult or even impossible due to patient refusal, poor venous access or poor adherence; or iii) in patients receiving short-term prophylaxis for specific goals once these have been met.

Are there special safety concerns?

• Despite the limited evidence, both aPCC and rFVIIa appear to be safe for long-term prophylaxis.

• The possibility of an anamnestic response should be considered when using aPCC, especially during the ‘pre-ITI’ period, although evidence points to a transient effect when compliance is good.

• Laboratory monitoring of fibrinogen and platelet levels is advised when high doses of aPCC are used (100–200 IU/kg/day). Doses should be reduced to 50 IU/kg/day or treatment should be interrupted if a decrease in fibrinogen or platelet levels is apparent.

• Although no serious adverse events have been reported, careful monitoring for possible complications, especially thrombotic episodes, is advisable.

• Risk/benefit of treatment should be assessed in men presenting with cardiovascular risk factors. Should prophylaxis be initiated, strict monitoring of thrombotic adverse events is advisable.

• A peripheral vein should be the route of choice for the delivery of 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.

Srivastava A et al., 2013 [15].

Guidelines for the management of hemophilia.

Leitlinie der World Federation of Hemophilia

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Keine Angabe zur Literatursuche, Konsensusprozess und Review der Leitlinie. Alle Empfehlungen sind mit Literaturstellen belegt. Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.

LoE und GoR

Oxford Centre for Evidence-Based Medicine 2011 Levels Of Evidence

Question	Step 1 (Level 1*)	Step 2 (Level 2*)	Step 3 (Level 3*)	Step 4 (Level 4*)	Step 5 (Level 5)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances**	Local non-random sample**	Case-series**	n/a
Is this diagnostic or monitoring test accurate? (Diagnosis)	Systematic review of cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Individual cross-sectional studies with consistently applied reference standard and blinding	Non-consecutive studies, or studies without consistently applied reference standards**	Case-control studies, or "poor or non-independent reference standard**"	Mechanism-based reasoning
What will happen if we do not add a therapy? (Prognosis)	Systematic review of inception cohort studies	Inception cohort studies	Cohort study or control arm of randomized trial*	Case-series or case control studies, or poor quality prognostic cohort study**	n/a
Does this intervention help? (Treatment Benefits)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trials	Randomized trial or observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials, systematic review of nested case-control studies, n of-1 trial with the patient you are raising the question about, or observational study with dramatic effect	Individual randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study (postmarketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm (for long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.)**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
What are the RARE harms? (Treatment Harms)	Systematic review of randomized trials or n-of-1 trial	Randomized trial or (exceptionally) observational study with dramatic effect	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study**	Case-series, case-control, or historically controlled studies**	Mechanism-based reasoning

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

Empfehlungen

Prophylactic factor replacement therapy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

34 Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C, Recombinant Therapy Workshop Participants. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a

paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006; 12: 82–6.

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

Faktor VIII Präparate

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

- Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate (kein LoE angegeben).
- The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders (LoE 5). [1, 2]

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

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

- The WFH does not express a preference for recombinant over plasma-derived concentrates and the choice between these classes of product must be made according to local criteria (kein LoE angegeben).
- The risk of prion-mediated disease through plasma-derived products exists. In the absence of a reliable screening test for variant Creutzfeldt-Jakob disease (vCJD), and with no established manufacturing steps to inactivate the vCJD prion, this problem is currently being handled by excluding plasma from all donors perceived to be at risk (kein LoE angegeben).
- FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A (kein LoE angegeben).

Hemostatic agents

4.1 Clotting factor concentrates

The WFH strongly recommends the use of viral inactivated plasma-derived or recombinant concentrates in preference to cryoprecipitate or fresh frozen plasma for the treatment of hemophilia and other inherited bleeding disorders. (Level 5) [1,2]

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

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

6.2 Inhibitors

Management of bleeding

- Patients with a low-responding inhibitor may be treated with specific factor replacement at a much higher dose, if possible, to neutralize the inhibitor with excess factor activity and stop bleeding. (Level 4) [63,68]

63 Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133: 591–605.

68 Teitel JM, Berntorp E, Collins P et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 256–63.

- Patients with a history of a high responding inhibitor but with low titers may be treated similarly in an emergency until an anamnestic response occurs, usually in 3–5 days, precluding further treatment with concentrates that only contain the missing factor. (Level 4) [63,68]

63 Hay CR, Brown S, Collins PW, Keeling DM, Liesner R. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors Organisation. *Br J Haematol* 2006; 133: 591–605.

68 Teitel JM, Berntorp E, Collins P et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13: 256–63

- The efficacy of two doses of rFVIIa and one dose of APCC for management of joint bleeding has been shown to be essentially equivalent. (Level 2) [69]

69 Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novo-seven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109:546–51.

- Notably, however, some patients respond better to one agent than the other, highlighting the need to individualize therapy. (Level 2) [69,70]

69 Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA Novo-seven Comparative (FENOC) Study. *Blood* 2007; 109:546–51.

70 Berntorp E, Shapiro A, Astermark J et al. Inhibitor treatment in haemophilias A and B: summary statement for the 2006 international consensus conference. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl. 6): 1–7.

Immune tolerance induction

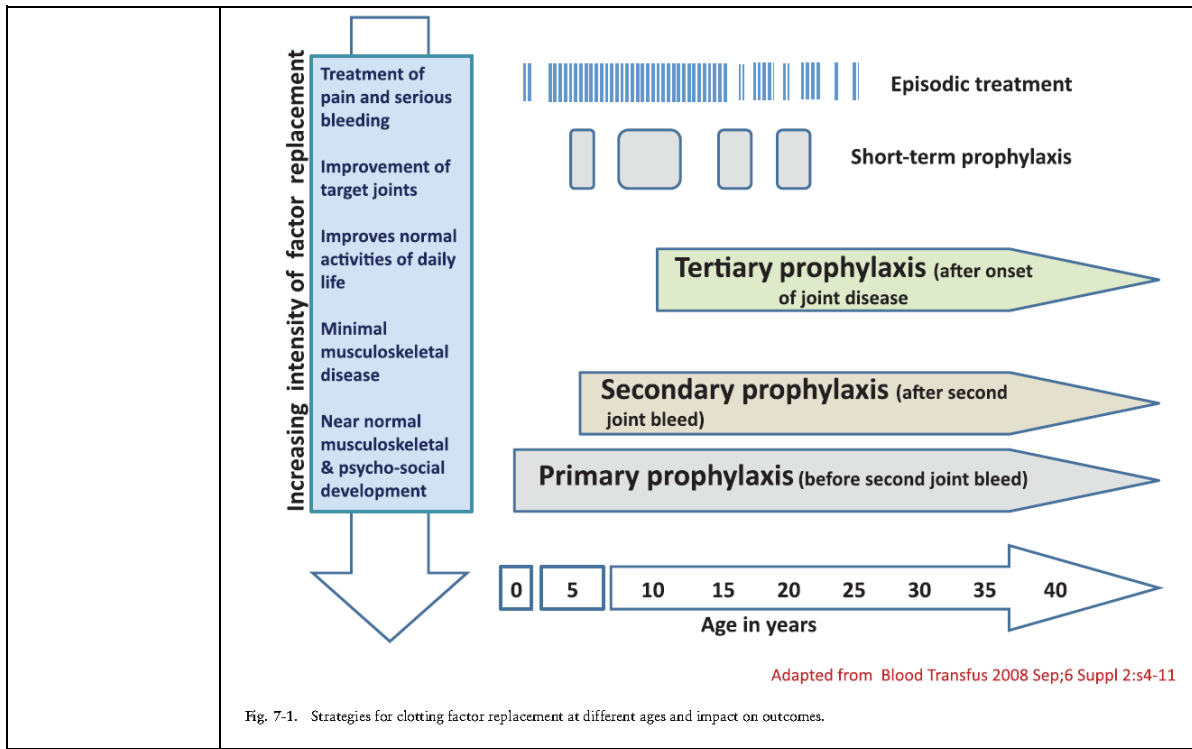
- In patients with severe hemophilia A, eradication of inhibitors is often possible by immune tolerance induction (ITI) therapy. (Level 2) [73,74]

73 Coppola A, Di Minno MN, Santagostino E. Optimizing management of immune tolerance induction in patients with severe haemophilia A and inhibitors: towards evidence-based approaches. *Br J Haematol* 2010; 150: 515–28.

74 DiMichele DM, Hoots WK, Pipe SW, Rivard GE, Santagostino E. International workshop on immune tolerance induction: consensus recommendations. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl. 1): 1–22.

- Before ITI therapy, high-responding patients should avoid FVIII products to allow inhibitor titers to fall and to avoid persistent anamnestic rise. As noted, some patients may develop an anamnestic response to the inactive FVIII molecules in APCC as well. (Level 2) [75]

75 DiMichele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl. 1): 216–25.



Collins PW et al., 2013 [2].

Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization

Fragestellung/Zielsetzung: to provide healthcare professionals with pragmatic guidance on the management of patients with FVIII/FIX inhibitors although individual patient circumstances may dictate an alternative approach.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Update of UK Haemophilia Centre Doctors Organization (UKHCDO) guidelines on the management of factor VIII/IX (FVIII/IX) inhibitors in congenital haemophilia (Hay et al, 2000, 2006).
- Suche in Pubmed (keine Angabe zum Suchzeitraum)
- Autorengruppe erstellt Entwurf, Review des Entwurfes durch UKHCDO Beirat, 50 UK haematologists, the British Committee for Standards in Haematology (BCSH) and the British Society for Haematology Committees
- None of the authors had conflicts of interest to declare. All authors have made a declaration of interests to the BSH and Task Force Chairs which may be viewed on request.
- Empfehlungen sind nicht direkt mit Literatur verknüpft, Literaturübersicht dargestellt
- The guideline will be reviewed after 5 years or earlier if significant developments occur.

LoE / GoR: GRADE system

Sonstige methodische Hinweise: *Die Leitlinie entspricht nicht einer S3-Leitlinie, wurde jedoch aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz ergänzend dargestellt.*

Empfehlungen:

Inhibitor eradication

- Immune toleration induction is recommended for patients with severe haemophilia A and a persistent inhibitor that interferes with prophylaxis or treatment of bleeds at standard doses of FVIII (Grade 1B).
- If there is an inadequate decrease in the inhibitor titre (20% reduction over a 6-month period) an alternative strategy may be considered. Options include FVIII dose increase, the introduction of pdFVIII, immunosuppression with rituximab, or stopping ITI (Grade 2C). If there is no adequate response within 6 months after introduction of second-line therapy ITI should be stopped (Grade 2C).
- In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor, a trial of on-demand bypassing therapy should precede consideration of ITI, the success rate of which is low in this group. (Grade 1C).
- In patients with mild/moderate haemophilia A and an inhibitor associated with a bleeding phenotype similar to acquired haemophilia A, a trial of immunosuppression should be considered (Grade 2C).

Prophylaxis for inhibitor patients

- Available data strongly support the view that prophylaxis with a bypassing agent is not as efficacious as FVIII/IX, strengthening the recommendation to tolerize an inhibitor early.
- Prophylaxis with a bypassing agent should be considered in young children after the first haemarthrosis to reduce the risk of arthropathy (Grade 2C).
- If prophylaxis is required in patients awaiting ITI, rFVIIa should be used (Grade 2C).
- Prophylaxis with bypassing agents in patients on ITI should undergo a trial reduction when FVIII recovery is measurable and stopped when the Bethesda titre is negative, assuming significant break-through bleeds do not result (Grade 2C).
- Prophylaxis may be considered in older patients with recurrent bleeds or progressive arthropathy (Grade 2C).
- The choice of product for prophylaxis should be considered on an individual basis, taking into account previous response to treatment, logistics of administration and cost (Grade 2C).
- If the initial regimen is unsuccessful, increasing the frequency of infusion is more likely to be effective than increasing the dose (Grade 2C).

Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Aufgrund mangelnder Evidenz im vorliegenden Anwendungsgebiet werden die folgenden Quellen ergänzend dargestellt.	
<p>Matino D et al., 2015 [14].</p> <p>Recombinant factor VIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors (Cochrane Review)</p>	<p><i>Anmerkung FB Med: Anwendungsgebiet: Behandlung von akuten Blutungen</i></p> <p>1. Fragestellung</p> <p>To determine the clinical effectiveness of recombinant factor VIIa concentrate compared to plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors.</p> <p>2. Methodik</p> <p><u>Population:</u> Children and adults with haemophilia, of all degrees of severity diagnosed by decreased blood levels of functional procoagulant FVIII or FIX and with FVIII or FIX inhibitors of any titre.</p> <p><u>Intervention:</u> Recombinant FVIIa concentrate (rFVIIa)</p> <p><u>Komparator:</u> human plasma-derived concentrates (high-dose human or recombinant FVIII or FIX concentrate; PCCs; aPCC)</p> <p><u>Endpunkt:</u> Primary outcomes 1. 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 1. Number of participants requiring additional or alternative treatment 2. Number of participants with adverse effects (thromboses; allergic reactions) 3. Correction of abnormal haemostatic laboratory test results</p> <p><u>Suchzeitraum (Aktualität der Recherche):</u> most recent search 23 September 2015</p> <p><u>Anzahl eingeschlossene Studien/Patienten (Gesamt):</u> 2 Studien; davon nur eine, welche sich ausschließlich mit Hämophilie A (66 Patienten) beschäftigt; die zweite Studie enthielt Patienten mit Hämophilie A und B ohne Subgruppenanalysen und wird daher nicht dargestellt</p> <p><u>Qualitätsbewertung der Studien:</u></p>

Cochrane Risk of Bias Tool

3. Ergebnisdarstellung

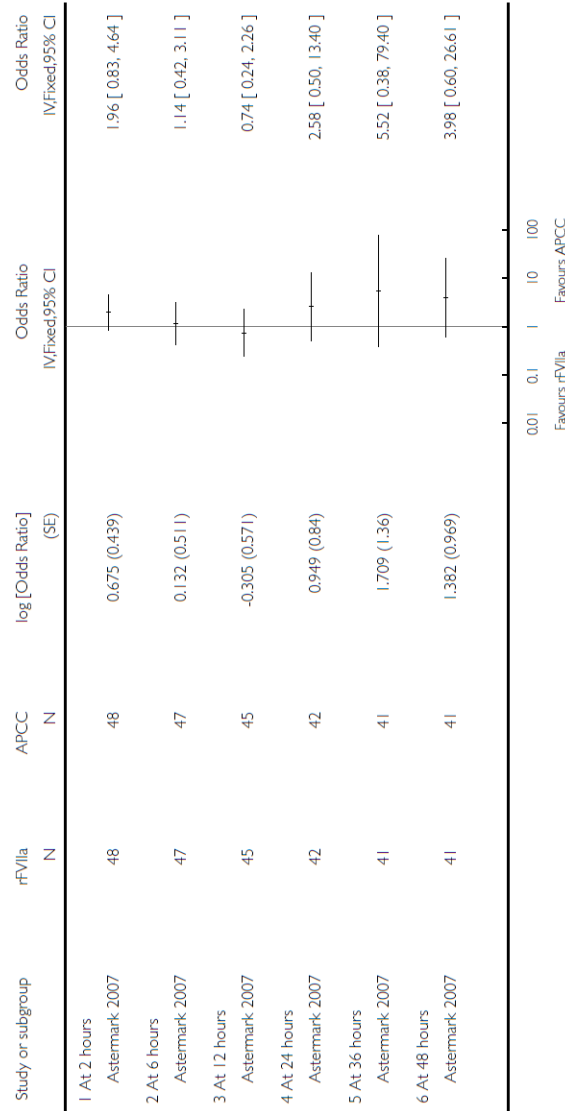
Hinweis: Ergebnisse nur von einer Studie (Patienten mit schwerer Hämophilie A)

Analysis 1.1. Comparison 1 aPCC 75 - 100 IU/kg vs rFVIIa 90 - 120 mcg/kg x 2 doses, Outcome 1 Treatment efficacy judgement.

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

Comparison: 1 aPCC 75 - 100 IU/kg vs rFVIIa 90 - 120 mcg/kg x 2 doses

Outcome: 1 Treatment efficacy judgement



Astermark J, Donfield SM, DiMichele DM, Gringeri A, Gilbert SA, Waters J, et al. A randomized comparison of bypassing agents in hemophilia complicated by an inhibitor: the FEIBA NovoSeven Comparative (FENOC) study. *Blood* 2007;**109**(2):546–51.
Carlson KS, Astermark J, Donfield SM, Berntorp E. Health-Economic analysis of alternative bypassing agent in haemophilia complicated by an inhibitor - the FEIBA NovoSeven comparative study (FENOC). *Blood* 2006;**108**: 457.

Critical appraisal: high risk of bias, because open-label trial and per protocol analysis

4. Anmerkungen der Autoren

Both the treatments were shown to be effective and safe and can be used to treat bleeding in people with haemophilia with inhibitors, but were not able to prove superiority of one treatment over the other.

Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews, Health Technology Assessment Database) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] explode all trees
2	haemophilia* or hemophilia*:ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	factor deficien* 8:ti,ab,kw
4	factor deficien* VIII:ti,ab,kw
5	#1 or #2 or #3 or #4
6	Publication Year from 2012 to 2017

SR, HTAs in Medline (PubMed) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract]
4	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract]
5	((#1) OR #2) OR #3) OR #4
6	((((((((((treatment*[Title/Abstract]) OR therapy[Title/Abstract]) OR therapies[Title/Abstract]) OR therapeutic[Title/Abstract]) OR monotherap*[Title/Abstract]) OR polytherap*[Title/Abstract]) OR pharmacotherap*[Title/Abstract]) OR effect*[Title/Abstract]) OR efficacy[Title/Abstract]) OR treating[Title/Abstract]) OR treated[Title/Abstract]) OR management[Title/Abstract]) OR drug*[Title/Abstract]
7	#5 AND #6
8	(#7) AND (Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp])
9	(#7) AND ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract]) OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract])))
10	#8 OR #9
11	(#10) AND Publication date from 2012/05/01 to 2017/05/16

Leitlinien in Medline (PubMed) am 16.05.2017

#	Suchfrage
1	"hemophilia a"[MeSH]
2	(hemophilia*[Title/Abstract]) OR haemophilia*[Title/Abstract]
3	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND VIII[Title/Abstract]
4	((factor[Title/Abstract]) AND deficien*[Title/Abstract]) AND 8[Title/Abstract]
5	#1 OR #2 OR #3 OR #4

6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[Title/Abstract])
7	(#6) AND Publication date from 2012/05/01 to 2017/05/16

Literatur:

1. **Castro HE, Briceno MF, Casas CP, Rueda JD.** The history and evolution of the clinical effectiveness of haemophilia type a treatment: a systematic review. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2014;30(1):1-11.
2. **Collins PW, Chalmers E, Hart DP, Liesner R, Rangarajan S, Talks K, et al.** Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition). UK Haemophilia Centre Doctors Organization. *Br J Haematol* 2013;160(2):153-170.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Efmoroctocog alfa, vom 16. Juni 2016 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2016. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2615/2016-06-16_AM-RL-XII_Efmoroctocog-alfa_D-195_BAnz.pdf.
4. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Lonoctocog alfa, vom 20. Juli 2017 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2017. [Zugriff: 2.11.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3010/2017-07-20_AM-RL-XII_Lonoctocog-alfa_D-273_BAnz.pdf.
5. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach §35a SGBV – Turoctocog alfa vom 03. Juli 2014 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2014. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2026/2014-07-03_AM-RL-XII_Turoctocog%20alfa_2014-01-15-D-092_BAnz.pdf.
6. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Simoctocog alfa vom 07.05.2015 [online]. Berlin (GER): G-BA; 2015. [Zugriff: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2245/2015-05-07_AM-RL-XII_Simoctocog%20alfa_2014-11-15-D-140_BAnz.pdf.
7. **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: 15.06.2017]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-576/ABK-RL_2011-12-15_WZ-Seite-43-45_rot.pdf.
8. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).** Efmoroctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A15-54 [online]. 30.03.2016. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 376). URL: https://www.iqwig.de/download/A15-54_Efmoroctocog%20alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

9. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Lonoctocog alfa (Hämophilie A) - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A17-03 [online]. 25.04.2017. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 506). URL: https://www.iqwig.de/download/A17-03_Lonoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V_V1-0.pdf.
10. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Simoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
11. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Therapie von Hämophilie-Patienten; Rapid Report; Auftrag A13-07 [online]. 28.05.2015. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 305). URL: https://www.iqwig.de/download/A13-07_Rapid-Report_Therapie-von-Haemophilie-Patienten.pdf.
12. **Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG).**
 Turoctocog alfa - Bewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-04 [online]. 10.04.2014. Köln (GER): IQWiG. [Zugriff: 09.06.2017]. (IQWiG-Berichte; Band 218). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-04_Turoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.
13. **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.
14. **Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A.** Recombinant factor VIIIa concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [online]. 2015(12). URL: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD004449.pub4/abstract>.
15. **Srivastava A, Brewer AK, Mauser-Bunschoten EP, Key NS, Kitchen S, Llinas A, et al.** Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013;19(1):e1-47.