

IQWiG-Berichte – Nr. 305

Therapie von Hämophilie- Patienten

Rapid Report

Auftrag: A13-07
Version: 1.0
Stand: 28.05.2015

Impressum

Herausgeber:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema:

Therapie von Hämophilie-Patienten

Auftraggeber:

Bundesministerium für Gesundheit

Datum des Auftrags:

11.10.2012

Interne Auftragsnummer:

A13-07

Anschrift des Herausgebers:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8 (KölnTurm)
50670 Köln

Tel.: +49 (0)221 – 35685-0

Fax: +49 (0)221 – 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt.

Für die Inhalte des Berichts ist allein das IQWiG verantwortlich.

Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang I dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige:

- Karl-Heinz Beck, MDK Baden-Württemberg, Lahr
- Wolfgang Miesbach, Universitätsklinikum Frankfurt am Main

Das IQWiG dankt den extern Beteiligten für ihre Mitarbeit am Projekt.

Mitarbeiter des IQWiG¹:

- Gregor Moritz
- Wiebke Hoffmann-Eßer
- Gertrud Egger
- Dorothea Gechter
- Thomas Kaiser
- Florina Kerekes
- Katrin Nink
- Fülöp Scheibler
- Sibylle Sturtz

¹ Aufgrund gesetzlicher Datenschutzbestimmungen haben Mitarbeiter das Recht, ihrer Namensnennung nicht zuzustimmen.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	viii
Abbildungsverzeichnis	xii
Abkürzungsverzeichnis.....	xiii
Kurzfassung	xv
1 Hintergrund	1
2 Ziele der Untersuchung.....	5
3 Projektbearbeitung.....	6
3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts	6
4 Teilfragestellung 1: Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie mit Faktorpräparaten.....	7
4.1 Methoden	7
4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	7
4.1.1.1 Population	7
4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention	7
4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte	7
4.1.1.4 Studientypen	7
4.1.1.5 Studiendauer	7
4.1.1.6 Sonstige Studiencharakteristika.....	8
4.1.1.7 Einschlusskriterien.....	8
4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	9
4.1.2 Informationsbeschaffung.....	9
4.1.2.1 Bibliografische Literaturrecherche	9
4.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien	9
4.1.2.2.1 Systematische Übersichten.....	9
4.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister.....	10
4.1.2.2.3 Unterlagen von Hämophiliebehandlungszentren	10
4.1.2.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	10
4.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen.....	10
4.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ..	11
4.1.2.3 Selektion relevanter Studien	11
4.1.3 Informationsbewertung	12

4.1.4	Informationssynthese und -analyse	13
4.1.5	Änderungen der Methodik.....	13
4.2	Ergebnisse	15
4.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	15
4.2.1.1	Bibliografische Literaturrecherche	15
4.2.1.2	Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien	16
4.2.1.2.1	Systematische Übersichten.....	16
4.2.1.2.2	Öffentlich zugängliche Studienregister.....	17
4.2.1.2.3	Unterlagen von Hämophiliebehandlungszentren	18
4.2.1.2.4	Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden	18
4.2.1.2.5	Unterlagen von Herstellerfirmen.....	21
4.2.1.2.6	Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen ..	23
4.2.1.3	Resultierender Studienpool.....	23
4.2.2	Charakteristika der eingeschlossenen Studien.....	26
4.2.3	Zusammenfassung	45
4.3	Diskussion	47
4.4	Fazit aus Teilfragestellung 1	49
4.5	Liste der eingeschlossenen Studien.....	49
5	Teilfragestellung 2: Nutzenbewertung der prophylaktischen Behandlung gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten	54
5.1	Methoden	54
5.1.1	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	54
5.1.1.1	Population	54
5.1.1.2	Prüf- und Vergleichsintervention	54
5.1.1.3	Patientenrelevante Endpunkte	55
5.1.1.4	Studientypen	55
5.1.1.5	Studiendauer	56
5.1.1.6	Sonstige Studiencharakteristika.....	56
5.1.1.7	Einschlusskriterien.....	56
5.1.1.8	Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen	57
5.1.2	Informationsbeschaffung.....	57
5.1.3	Informationsbewertung	57
5.1.3.1	Bewertung relevanter Studien.....	57
5.1.4	Informationssynthese und -analyse	59
5.1.4.1	Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	59

5.1.4.2	Meta-Analysen.....	61
5.1.4.3	Sensitivitätsanalysen.....	61
5.1.4.4	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	62
5.2	Ergebnisse.....	62
5.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung.....	62
5.2.1.1	Resultierender Studienpool.....	63
5.2.2	Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen.....	63
5.2.2.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	63
5.2.2.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	63
5.2.2.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	70
5.2.2.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	70
5.2.2.2.1	Gesamtmortalität.....	70
5.2.2.2.2	Gesundheitszustand.....	71
5.2.2.2.3	Schmerz.....	73
5.2.2.2.4	Gelenkfunktion.....	76
5.2.2.2.5	Blutungen.....	76
5.2.2.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	80
5.2.2.2.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	83
5.2.2.2.7.1	Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	85
5.2.2.3	Zusammenfassung der Beleglage.....	86
5.2.3	Studien mit Kindern.....	87
5.2.3.1	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien.....	87
5.2.3.1.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	87
5.2.3.1.2	Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene.....	96
5.2.3.2	Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten.....	98
5.2.3.2.1	Gesamtmortalität.....	98
5.2.3.2.2	Gesundheitszustand.....	100
5.2.3.2.3	Schmerz.....	100
5.2.3.2.4	Gelenkfunktion.....	100
5.2.3.2.5	Blutungen.....	100
5.2.3.2.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	105
5.2.3.2.7	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	106
5.2.3.3	Zusammenfassung der Beleglage.....	110
5.3	Diskussion.....	110
5.3.1	Informationsbasis und Datenqualität.....	110
5.3.1.1	Unpublizierte Daten.....	111
5.3.1.2	Endpunkte.....	111

5.3.1.3	Besondere Aspekte des Verzerrungspotenzials: Möglichkeit eines Therapiewechsels sowie Studienabbrüche	112
5.3.1.4	Potenzielle Effektmodifikatoren	114
5.3.1.5	Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichten	114
5.3.1.6	Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung für eine Standardprophylaxe auf alternative prophylaktische Therapieregime	115
5.4	Fazit aus Teilfragestellung 2	116
5.5	Liste der eingeschlossenen Studien.....	117
6	Teilfragestellung 3: Abgleich vorhandener Behandlungsleitlinien und Behandlungsalgorithmen mit der identifizierten Evidenz.....	119
6.1	Methoden	119
6.1.1	Definition von Leitlinien und Behandlungsalgorithmen.....	119
6.1.2	Bewertung der übermittelten Unterlagen aus Hämophiliebehandlungszentren .	119
6.1.2.1	Population	119
6.1.2.2	Intervention.....	119
6.1.3	Informationsbeschaffung.....	120
	Befragung der Behandlungszentren.....	120
6.1.4	Informationsbewertung	121
6.1.5	Informationssynthese und –analyse.....	122
6.1.5.1	Extraktion der themenrelevanten Empfehlungen aus den Leitlinien.....	122
6.1.5.2	Extraktion der themenrelevanten Empfehlungen aus den lokalen Behandlungsalgorithmen	122
6.1.5.3	Vergleichende Analyse	122
6.1.5.3.1	Teilschritt 1	122
6.1.5.3.2	Teilschritt 2	123
6.2	Ergebnisse	124
6.2.1	Ergebnisse der Informationsbeschaffung	124
6.2.1.1	Ergebnisse der Befragung von Hämophilie-Behandlungszentren	124
6.2.1.2	Ergebnisse der Leitlinienrecherche auf den Internet-Seiten der AWMF	124
6.2.2	Informationsbewertung	127
6.2.3	Informationssynthese und -analyse	127
6.2.3.1	Teilschritt 1: Deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und der in Fragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien	130
6.2.3.2	Teilschritt 2: Deskriptive Gegenüberstellung von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und von Ergebnissen der Nutzenbewertung aus Fragestellung 2.....	141
6.2.4	Zusammenfassung	145
6.3	Diskussion	148

6.3.1	Informationsbasis	148
6.3.2	Gründe für fehlende Übereinstimmung der Evidenzen.....	149
6.4	Fazit aus Teilfragestellung 3	151
6.5	Liste der eingeschlossenen Leitlinien	152
7	Fazit.....	153
8	Literatur	155
Anhang A – Suchstrategien		168
A.1 – Bibliografische Literaturrecherche		168
A.2 – Suche in Studienregistern		173
Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen.....		174
Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten		192
Anhang D – Ergebnisparameter und Messinstrumente		194
Anhang E – Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression		197
Anhang F – Übersicht der befragten Behandlungszentren und Rücklaufquote.....		198
Anhang G – Evidenz- und Empfehlungsgrade der eingeschlossenen Leitlinien		202
G.1 – BÄK 2008: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten		202
G.2 – de Moerloose 2012: Recommendations for the assessment, monitoring and follow-up of patients.....		204
G.3 – GTH 1994 / GTH 2000: Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland		205
G.4 – OHTC 2014: Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates		205
G.5 – Sborov 2013: How I manage patients with acquired haemophilia A		205
G.6 – UKHCDO 2013: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4 th edition).....		205
G.7 – UKHCDO 2010: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctor’s Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A		205
G.8 – UKHCDO 2008: Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders.....		206
G.9 – WFH 2012: Guidelines for the management of hemophilia.....		207
Anhang H – Extraktionstabellen zu Empfehlungen aus Behandlungsalgorithmen und Leitlinienempfehlungen.....		209
H.1 – Angegebene Literatur aus Leitlinienempfehlungen		250
Anhang I – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen.....		272
Anhang J – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern		274

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Studienpool der systematischen Literaturrecherche.....	xvii
Tabelle 2: Identifizierte Evidenz je Therapievergleich und Erkrankungssubtyp, differenziert nach Altersgruppen.....	xviii
Tabelle 3: Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Jugendlichen und Erwachsenen.....	xxiv
Tabelle 4: Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Kindern	xxviii
Tabelle 5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	8
Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien.....	17
Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Baxter Deutschland GmbH	21
Tabelle 8: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Bayer Vital GmbH.....	22
Tabelle 9: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens CSL Behring GmbH	22
Tabelle 10: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH.....	23
Tabelle 11: Studienpool der Evidenzkartierung – abgeschlossene Studien	25
Tabelle 12: Studienpool der Evidenzkartierung – laufende Studien.....	26
Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII.....	28
Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: hochfrequente versus niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor IX	32
Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Standardprophylaxe versus alternatives prophylaktisches Therapieregime.....	33
Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem Reinheitsgrad versus Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad	37
Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: hochdosiertes versus niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime zur Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren	42
Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: laufende Studien	43
Tabelle 19: Identifizierte Evidenz je Therapievergleich und Erkrankungssubtyp, differenziert nach Altersgruppen.....	46
Tabelle 20: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss.....	57
Tabelle 21: Relevante Endpunkte und zugeordnete Studienendpunkte / Operationalisierungen	60
Tabelle 22: Studienpool der Nutzenbewertung.....	63

Tabelle 23: Eingeschlossene Studien zu Jugendlichen und Erwachsenen – RCT, prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII	66
Tabelle 24: Charakterisierung der Interventionen – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Jugendliche und Erwachsene).....	68
Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen	69
Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII bei Jugendlichen und Erwachsenen)	70
Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesamtmortalität	71
Tabelle 28: Ergebnisse zu Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen	71
Tabelle 29: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesundheitszustand (mittels VAS des EQ-5D).....	72
Tabelle 30: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen.....	73
Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz (durchschnittlicher Schmerz über die vergangenen 4 Wochen mittels VAS sowie aktueller Schmerz mittels NRS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens)	74
Tabelle 32: Ergebnisse zum Schmerz – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen	75
Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: schwere Blutungen	77
Tabelle 34: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: lebensbedrohliche Blutungen	77
Tabelle 35: Ergebnisse zu Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen	78
Tabelle 36: Blutungen (weitere Operationalisierungen) – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen.....	80
Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Haemo-QoL-A)	81
Tabelle 38: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen	82
Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse	84
Tabelle 40: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder).....	84
Tabelle 41: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen	85
Tabelle 42: Subgruppen für den Endpunkt jährliche Blutungsrate – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen	86

Tabelle 43 Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Jugendlichen und Erwachsenen.....	87
Tabelle 44: Eingeschlossene Studien zu Kindern – RCT, prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII	91
Tabelle 45: Charakterisierung der Interventionen – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Kinder)	94
Tabelle 46: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern...	95
Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern)	98
Tabelle 48: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesamtmortalität	99
Tabelle 49: Ergebnisse zu Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern	100
Tabelle 50: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Blutungen.....	102
Tabelle 51: Ergebnisse zu Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern	103
Tabelle 52: Blutungen (weitere Operationalisierungen) – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern	105
Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse	107
Tabelle 54: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern	108
Tabelle 55: Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Kindern	110
Tabelle 56: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Leitlinien / Behandlungsalgorithmen	120
Tabelle 57: Eingeschlossene Leitlinien.....	125
Tabelle 58: Übersicht über die Themengebiete, zu denen die Behandlungszentren Algorithmen angegeben haben.....	128
Tabelle 59: Übersicht über die Themengebiete, zu denen die Leitlinien Empfehlungen enthalten	129
Tabelle 60: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“	132
Tabelle 61: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten“	134
Tabelle 62: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“	136
Tabelle 63: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche Faktorpräparate“	138
Tabelle 64: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“	140
Tabelle 65: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden	194

Tabelle 66: Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen.....	197
Tabelle 67: Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern	197
Tabelle 68: Übersichtstabelle angeschriebene Behandlungszentren und Rückmeldung	198
Tabelle 69: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus lokalen Behandlungsalgorithmen....	209
Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)	212
Tabelle 71: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien spezifisch für die anlassbezogene Behandlung.....	220
Tabelle 72: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen prophylaktischen Therapieregimen	225
Tabelle 73: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Faktorpräparaten.....	229
Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	232
Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten	240

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings	16
Abbildung 2: Übersicht über die Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein).....	23

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AGREE	Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BE	Bethesda-Einheiten
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CAJAS	Colorado Adult Joint Assessment Scale
CCC	Comprehensive Care Center
CCT	controlled clinical trial
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
DHG	Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten
DHR	Deutsches Hämophileregister
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D	European Quality of Life-5 Dimensions
FDA	Food and Drug Administration
GoR	Grade of Recommendation
GTH	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung
HAEMO-QoL-A	Haemo-Lebensqualitätsfragebogen für Erwachsene
HBE	Hämophiliezentrum zur Hämophiliebehandlung
HIV	humanes Immundefizienzvirus
HTA	Health Technology Assessment
IE	Internationale Einheiten
IHS	Irish Haemophilia Society
IOM	Institute of Medicine
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRR	Incidence Rate Ratio
ITI	Immuntoleranz-Induktion
ITT	intention to treat
iv	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MCG-SF	Kurzform McGill-Schmerzfragebogen
MID	Minimal Important Difference

Abkürzung	Bedeutung
MW	Mittelwert
NRS	numerische Ratingskala
OHTC	Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre
OR	Odds Ratio
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RCT	randomized controlled trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SD	Standard deviation (Standardabweichung)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
UKHCDO	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation
VAS	visuelle Analogskala
WFH	World Foundation Haemophilia
WHO	World Health Organization
ZE	Zusatzentgelt
ZVK	Zentralvenenkatheter

Kurzfassung

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat am 11.10.2012 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Bewertung der Therapie von Hämophilie-Patienten beauftragt.

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 versus prophylaktisch),
 - verschiedener Faktorpräparate (aus Humanplasma gewonnen beziehungsweise rekombinant),
 - unterschiedlicher Dosierungsregime,
 - unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (primär beziehungsweise sekundär prophylaktisch, Dauer der prophylaktischen Behandlung).
- 2) Eine Nutzenbewertung der prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B hinsichtlich patientenrelevanter Endpunkte. Die Bewertung erfolgt auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung.
- 3) Eine Überprüfung, inwieweit sich aktuelle Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen zur langfristigen Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland auf die in den ersten beiden Fragestellungen identifizierte Evidenz stützen. Die Überprüfung basiert dabei auf Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen, die mithilfe einer Befragung von Behandlungszentren und einer Recherche nach deutschen Behandlungsleitlinien identifiziert werden.

Teilfragestellung 1: Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie mit Faktorpräparaten

Methoden

Die vorliegende Evidenzkartierung wurde auf Grundlage randomisierter kontrollierter Studien sowie eindeutig prospektiver, nicht randomisierter Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen und einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patienten zur oben genannten Fragestellung vorgenommen. Die Behandlungsdauer in den Studien musste mindestens 6 Monate betragen. Hierzu wurde eine systematische Literaturrecherche in den folgenden Datenbanken durchgeführt: MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials). Außerdem erfolgte eine Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE, Embase, Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other

Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments). Die Suche fand am 22.05.2014 statt.

Darüber hinaus wurden systematische Übersichten und öffentlich zugängliche Studienregister durchsucht sowie öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen und von Hämophiliebehandlungszentren übermittelte Unterlagen gesichtet. Zudem wurde bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Wirkstoffe (Faktor-VIII-human, Faktor-IX-human, Moroctocog alfa, Nonacog alfa, Octocog alfa und Turoctocog alfa), den Firmen Baxter Deutschland GmbH, Bayer Vital GmbH, Biotest GmbH, CSL Behring GmbH, Grifols Deutschland GmbH, Intersero GmbH, LFB GmbH, Nordic Pharma GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH, Octapharma GmbH sowie Pfizer Pharma GmbH, bezüglich relevanter veröffentlichter oder unveröffentlichter Studien angefragt. Autoren von Publikationen relevanter Studien wurden zur Klärung wesentlicher Fragen angeschrieben.

Die Selektion relevanter Studien wurde für das Ergebnis aus der bibliografischen Literaturrecherche, öffentlich zugänglichen Studienregistern, durch Hämophiliebehandlungszentren übermittelte Unterlagen und potenziell relevante Studien aus systematischen Übersichten von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Die Selektion relevanter Studien aus den übrigen Suchquellen wurde von einem Reviewer durchgeführt und durch einen zweiten überprüft.

Die Datenextraktion erfolgte in standardisierte Tabellen. Die Studien wurden anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Rekrutierung, Zahl der eingeschlossenen Patienten, primäre Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Intervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt.

Ergebnisse

Die Informationsbeschaffung hinsichtlich kontrollierter Studien in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten identifizierte insgesamt 13 abgeschlossene und 3 noch laufende Langzeitstudien (Tabelle 1). Die Intervention umfasste jeweils eine Therapie mit einem Faktorpräparat (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B) und die Vergleichsbehandlung jeweils eine alternative Therapie mit einem Faktorpräparat wie zum Beispiel ein anderes Präparat, eine andere Dosierung, ein anderes Therapieregime beziehungsweise eine andere Therapiestrategie. Insgesamt ließen sich die in den identifizierten Studien untersuchten Therapievergleiche 4 übergeordneten Themengebieten zuordnen: Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien (prophylaktische beziehungsweise anlassbezogene Behandlung), Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz), Vergleich unterschiedlicher Faktorpräparate sowie Vergleich unterschiedlicher Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten, wobei sich zu jedem der übergeordneten Themengebiete mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie fand.

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	-

Auch wenn zu jedem der übergeordneten Themengebiete mindestens eine Studie vorlag, so galt dies nicht auf der Ebene der beiden Erkrankungssubtypen. Für Hämophilie A wurde in jedem Themengebiet mindestens eine Studie identifiziert. Für Hämophilie B wurden insgesamt nur 2 Studien zum Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime identifiziert. Bezogen auf unterschiedliche Altersgruppen von Kindern beziehungsweise Jugendlichen und Erwachsenen ergab sich insgesamt über alle Themengebiete hinweg eine nahezu ausgeglichene Verteilung der identifizierten Studien (Tabelle 2).

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

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich Erkrankungssubtyp / Altersgruppe ^a		unterschiedliche Therapie- strategien	unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)		unterschiedliche Faktorpräparate		unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
		prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung	hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe	Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime	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- Therapieregime
Hämophilie A	Kinder	2	(1)	3	4	(1)	(1)	1
	Jugendliche und Erwachsene	1	-	3	5	-	(1)	-
Hämophilie B	Kinder	-	1	1	-	-	-	-
	Jugendliche und Erwachsene	-	1	1	-	-	-	-
a: Studien, die Kinder und Erwachsenen eingeschlossen haben oder für die keine Angaben zum Alter vorlagen, wurden beiden Altersgruppen zugeordnet. In 2 Studien wurden Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. In einer Studie (BI 4.022 / 7I-301 HA-A [Beriate-P Studie]) wurden Jugendliche ab 14 Jahre eingeschlossen. Diese Studie wurde daher ausschließlich der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. In einer weiteren Studie (SPINART) konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahre eingeschlossen werden, tatsächlich war aber der jüngste eingeschlossene Patient 15 Jahre alt. Daher wird auch diese Studie der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. Die Felder enthalten jeweils die Anzahl der Studien, die zu dem jeweiligen Therapievergleich für den betrachteten Erkrankungssubtyp beziehungsweise die betrachtete Altersgruppe vorliegen (Anzahl laufender Studien in Klammern)								

Fazit aus Teilfragestellung 1

Die Informationsbeschaffung hinsichtlich kontrollierter Studien in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten identifizierte insgesamt 13 abgeschlossene und 3 noch laufende Langzeitstudien, in denen zum Teil unterschiedliche Fragestellungen untersucht wurden. 15 der 16 Studien wurden bei Patienten mit Hämophilie A durchgeführt, hingegen untersuchten nur 2 Studien Patienten mit Hämophilie B (Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime). Insgesamt bedeutet dies, dass zur Hämophilie B für viele Fragestellungen keine Daten vorliegen.

Bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen von Kindern beziehungsweise Jugendlichen und Erwachsenen ergab sich insgesamt über alle Themengebiete hinweg eine nahezu ausgeglichene Verteilung der identifizierten Studien. Dabei wurde in aktuellen systematischen Übersichten das Fehlen randomisierter kontrollierter Studien zu Fragen der Therapiestrategie (insbesondere bei Erwachsenen) wie auch der konkreten Umsetzung prophylaktischer Regime und der Wahl zwischen plasmatischen oder rekombinanten Präparaten kritisiert. Für einzelne Fragestellungen liegen zwischenzeitlich Ergebnisse aus aktuellen Studien zu Therapiestrategien vor, die die Evidenzlücken teilweise füllen. Nach wie vor bleiben wichtige klinische Fragestellungen jedoch unbeantwortet.

Da für die Zulassung von Faktorpräparaten eine Durchführung von vergleichenden Langzeitstudien nicht erforderlich ist, bestehen für pharmazeutische Unternehmen offenbar kaum Anreize, kontrollierte langfristige Studien durchzuführen. Zusammenfassend zeigt das Ergebnis der vorliegenden Evidenzkartierung jedoch, dass auch bei vergleichsweise seltenen Erkrankungen wie der Hämophilie A oder B die Durchführung von RCTs grundsätzlich möglich ist.

Teilfragestellung 2: Nutzenbewertung der prophylaktischen Behandlung gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten

Methoden

Die Nutzenbewertung der prophylaktischen Behandlung gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren wurde auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung (Teilfragestellung 1) durchgeführt. Insgesamt wurden 3 relevante Studien für den Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Hämophilie A identifiziert, zu Hämophilie B wurden keine Studien für Teilfragestellung 2 identifiziert. Von den 3 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde eine mit Jugendlichen und Erwachsenen sowie 2 Studien mit Kindern durchgeführt. Die Bewertung erfolgte getrennt für Jugendliche und Erwachsene beziehungsweise Kinder.

Ergebnisse – Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen

Zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Jugendlichen und Erwachsenen lag eine relevante Studie vor (SPINART). Hierbei handelt es sich um eine randomisierte, offene, parallele und multizentrische Studie. Eingeschlossen wurden männliche Patienten im Alter zwischen 12 und 50 Jahren (in Rumänien und Bulgarien im Alter zwischen 18 und 50 Jahren) mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$). Davon abweichend war auch ein Einschluss von Patienten mit einer Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität zwischen 1 und 2 % erlaubt, sofern unter klinischen Gesichtspunkten (Blutungsneigung) von einem schweren Fall auszugehen war, alle anderen Einschlusskriterien ausnahmslos erfüllt wurden und deren Anteil auf maximal 10 % in Relation zur Gesamtpopulation ($n = 8$) beschränkt blieb.

Insgesamt wurden 84 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 42 Patienten in den Prophylaxearm und 42 Patienten in den Arm mit anlassbezogener Behandlung. Die Studienbehandlung im Prophylaxearm umfasste 3-mal wöchentlich eine intravenöse Applikation von Faktor VIII. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung erfolgte eine intravenöse Applikation von Faktor VIII im Falle eines Auftretens von Blutungen. Bei dem angewendeten Faktorpräparat handelte es sich in beiden Armen um den rekombinanten Faktor VIII Octocog alfa. Im Prophylaxearm war die Möglichkeit einer Therapieanpassung gegeben. Hier konnte bei Patienten mit hoher Blutungsneigung im Behandlungsverlauf die Dosis in 2 Stufen nach insgesamt 1 Jahr beziehungsweise 2 Jahren Behandlungszeit erhöht werden. Im Therapiearm mit anlassbezogener Behandlung erfolgte die Dosierung patientenindividuell nach Maßgabe des Prüfarztes. Insgesamt erfolgte die Verabreichung der Prüf- und Vergleichsintervention im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus.

Die Studienbehandlung erfolgte über einen Zeitraum von 3 Jahren. Das Protokoll sah eine Auswertung des primären Endpunkts Blutungshäufigkeit zu einem Zeitpunkt vor, zu dem alle randomisierten Patienten mit Ausnahme derer, welche die Behandlung zwischenzeitlich abbrachen, eine Studienbehandlung von einem Jahr abgeschlossen haben. Diese Analyse

wurde am 27.09.2011 durchgeführt. Die Auswertung der sekundären Endpunkte Schmerz, Gesundheitszustand, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Zielgelenkblutungen, spontane Blutungen, traumatische Blutungen sowie Gelenkblutungen erfolgte nach Abschluss der insgesamt 36-monatigen Behandlungszeit.

Verzerrungspotenzial

Das Verzerrungspotenzial der SPINART-Studie wurde auf Studienebene als niedrig eingestuft. Auf Endpunktebene wurde das Verzerrungspotenzial für die Endpunkte Gesamtmortalität, lebensbedrohliche Blutungen sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) als niedrig bewertet. Für die übrigen patientenrelevanten Endpunkte Gesundheitszustand, Schmerz, schwere Blutungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse (UE), katheterassoziierter Thrombosen sowie Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) wurde das Verzerrungspotenzial als hoch eingeschätzt. Ausschlaggebend für die Einschätzung des hohen Verzerrungspotenzials war die unverblindete Endpunkterhebung aufgrund des offenen Studiendesigns der SPINART-Studie. Für die Endpunkte Gesundheitszustand sowie Schmerz wurde zudem das ITT-Prinzip bei der Auswertung nicht adäquat umgesetzt. Insgesamt flossen jeweils nur 35 von 42 Patienten (83,3 %) aus beiden Behandlungsarmen in die Bewertung ein, ohne dass eine Ersetzung fehlender Werte erfolgte. Eine relevante Verzerrung des Effektschätzers kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Mortalität (Gesamtmortalität)

Während der gesamten Beobachtungsdauer traten keine Todesfälle auf. Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität für eine der betrachteten Therapiestrategien.

Morbidität (Gesundheitszustand)

Der Gesundheitszustand wurde als absolute Änderung nach 36 Monaten Studienbehandlung im Vergleich zum Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten ihren Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EuroQol-5D (EQ-5D)-Fragebogens beurteilt. Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des Gesundheitszustands zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Da keine skalenspezifisch validierten beziehungsweise etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied und auch keine Responderanalysen zu einer validierten beziehungsweise etablierten Mittelwertdifferenz (MID) vorlagen, wurde jeweils auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Für die Änderungen auf der VAS zum Gesundheitszustand lag das 95 %-Konfidenzintervall (KI) der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ergibt sich hieraus ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie mit Faktor VIII.

Morbidität (Schmerz)

Für die SPINART-Studie lagen Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz vor. Ausgewertet wurde die absolute Änderung des Schmerzes nach 36 Monaten Studienbehandlung im Vergleich zum Studienbeginn. Die Patienten hatten den durchschnittlichen Schmerz über die vergangenen 4 Wochen mittels VAS sowie den aktuellen Schmerz mittels numerischer Ratingskala (NRS) jeweils als Teil der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens beurteilt. Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen sowie des aktuellen Schmerzes zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Da keine skalenspezifisch validierten beziehungsweise etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten beziehungsweise etablierten MID vorlagen, wurde jeweils auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Für die Änderung des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen mittels VAS lag das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, aber nicht für die Änderung des aktuellen Schmerzes mittels NRS. Daher konnte nur für den durchschnittlichen Schmerz über die vergangenen 4 Wochen ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene ergibt sich hinsichtlich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII und für den aktuellen Schmerz kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für eine der betrachteten Therapiestrategien.

Morbidität (Gelenkfunktion)

Die SPINART-Studie lieferte keine verwertbaren Daten zu diesem patientenrelevanten Endpunkt. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für eine der betrachteten Therapiestrategien.

Morbidität (schwere Blutungen)

Ergebnisse zu schweren Blutungen lagen auf Basis der jährlichen Rate von beobachteten Blutungsepisoden vor. Vorgesehen war die Auswertung zu einem Zeitpunkt, zu dem alle randomisierten Patienten mit Ausnahme derer, welche die Behandlung zwischenzeitlich abbrachen, eine Studienbehandlung von einem Jahr abgeschlossen haben. Die Ergebnisse zur jährlichen Rate von beobachteten Blutungsepisoden zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Zwar lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund des großen Effektunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, welcher nicht mehr allein durch Verzerrung zu erklären ist, führt das hohe Verzerrungspotenzial jedoch nicht zu einer geringeren Aussagesicherheit für diesen Endpunkt. Es ergibt sich daher hinsichtlich schwerer Blutungen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie mit Faktor VIII.

Morbidität (lebensbedrohliche Blutungen)

Ergebnisse zum Endpunkt lebensbedrohliche Blutungen lagen auf Basis der Gesamtrate von beobachteten Blutungsepisoden im Bereich des Gehirns sowie der inneren Organen vor. Die Ergebnisse zur Gesamtrate der lebensbedrohlichen Blutungsepisoden zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Somit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer der betrachteten Therapiestrategien.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde als absolute Änderung nach 36 Monaten Studienbehandlung im Vergleich zum Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Haemo-QoL-A-Fragebogen eingesetzt. Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des Haemo-QoL-A-Gesamtscores sowie den Summenscores der Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, Sorgen beziehungsweise Konsequenzen von Blutungen zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Da keine skalenspezifisch validierten beziehungsweise etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied wie auch keine Responderanalysen zu einer validierten beziehungsweise etablierten MID vorlagen, wurde jeweils auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Weder für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore noch für die Summenscores der körperlichen Funktionsfähigkeit, Sorgen beziehungsweise Konsequenzen von Blutungen lag das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Irrelevante Effekte können somit für die genannten Analysen nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer der betrachteten Therapiestrategien.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zum Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen lagen Ergebnisse zur Gesamtrate von SUE sowie Therapieabbrüchen wegen UE vor. Ergebnisse zu speziellen UEs lagen ausschließlich für die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) vor. Während der gesamten Beobachtungsdauer traten in der SPINART-Studie keine Fälle von Therapieabbrüchen aufgrund von UE sowie Hemmkörperbildungen auf. Für SUE zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Für Infektionen an der Kathetereinstichstelle, Thromboembolien sowie katheterassoziierte Thrombosen lagen keine Daten vor. Insgesamt ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren Schaden hinsichtlich Therapieabbrüche wegen UE, SUE sowie Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) durch eine der betrachteten Therapiestrategien.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In Tabelle 3 ist die Beleglage für den Vergleich einer prophylaktischen versus anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten bei Jugendlichen und Erwachsenen dargestellt.

Tabelle 3: Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Jugendlichen und Erwachsenen

Gesamtmortalität	Gesundheitszustand	Schmerz	Gelenkfunktion	Blutungen		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen						
				Schwere Blutungen	Lebensbedrohliche Blutungen		Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	Hemmkörperbildung (alle Titer)	Hemmkörperbildung (High-Responder)	Infektionen an der Kathetereinstichstelle	Thromboembolien	Katheterassoziierte Thrombosen
↔	↗	↗ ^a	- ^b	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	-	-	-

a: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Prüfintervention nur hinsichtlich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen
b: keine für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbaren Daten berichtet
↑: Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↔: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet

Ergebnisse – Studien mit Kindern

Zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Kindern lagen 2 relevante Studien vor (ESPRIT und JOS). Bei beiden Studien handelt es sich um multizentrische RCTs mit offenem Studiendesign. In die ESPRIT-Studie wurden Kinder im Alter zwischen 1 und 7 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen. In die JOS-Studie wurden männliche Kleinkinder mit schwerer Hämophilie A und einem Alter unter 30 Monate eingeschlossen, deren Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität weniger als 2 % in der Vorgeschichte betrug. Insgesamt betrug der Anteil an Patienten mit einer Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 % in Relation zur gesamten Studienpopulation 85 %. In der ESPRIT-Studie wurden insgesamt 45 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 23 Patienten in den Prophylaxearm und 22 Patienten in den Arm mit anlassbezogener Behandlung. In der JOS-Studie wurden insgesamt 65 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 32 Patienten in den Prophylaxearm und 33 Patienten in den Arm mit anlassbezogener Behandlung.

In der ESPRIT-Studie umfasste die Studienbehandlung im Prophylaxearm eine 3-mal wöchentliche intravenöse Applikation von Faktor VIII. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung erfolgte eine intravenöse Applikation von Faktor VIII im Falle eines Auftretens von Blutungen bis zur kompletten Beendigung der Blutungsepisode. In der JOS-Studie umfasste die Studienbehandlung im Prophylaxearm eine intravenöse Applikation von Faktor VIII an jedem zweiten Tag. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung wurde eine sogenannte verstärkte anlassbezogene Behandlung (enhanced episodic treatment) durchgeführt. Im Falle von Gelenkblutungen wurden Patienten beziehungsweise ihre Angehörigen angeregt, weitere Applikationen von Faktor VIII an jedem zweiten Tag über einen Gesamtzeitraum von maximal 4 Wochen bis zum vollständigen Abklingen von Gelenkschmerzen beziehungsweise Einschränkungen in der Gelenkmobilität anzuwenden. In beiden Studien wurde der rekombinante Faktor VIII Octocog alfa im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus eingesetzt.

In beiden Studien waren Möglichkeiten zu Therapieanpassungen im Prophylaxearm gegeben. In der ESPRIT-Studie konnte eine individuelle Dosisanpassung nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit eines Wechsels der zugeteilten Behandlung durch den Prüfarzt, wenn dieser die zugeteilte Behandlung als inadäquat erachtete. In der JOS-Studie bestand im Prophylaxearm bei wiederkehrenden Blutungsepisoden die Möglichkeit einer dauerhaften Dosiserhöhung bis zum Studienende. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung konnte eine Erhöhung der Einzeldosen bei häufig wiederkehrenden Blutungsepisoden erfolgen. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit eines Wechsels von anlassbezogener Behandlung zu prophylaktischer Behandlung.

Die Studienbehandlung erfolgte in der ESPRIT-Studie bis 10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten. Primäre Endpunkte umfassten klinisch relevante Blutungen sowie radiologisch diagnostizierte Gelenkschäden, als sekundäre Endpunkte wurden Gelenkblutungen, Inhibitorbildung, Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. In der JOS-Studie erfolgte die Studienbehandlung bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres. Den primären Endpunkt stellte der Anteil der Patienten ohne radiologisch ermittelte Gelenkschäden nach 6 Jahren dar, die sekundären Endpunkte umfassten Indexgelenkblutungen, Inhibitorbildung, Lebensqualität, Anzahl Patienten mit ZVK Infektionen / Komplikationen, lebensbedrohliche Blutungen sowie unerwünschte Ereignisse.

Verzerrungspotenzial

Für die Ergebnisse aus den beiden eingeschlossenen Studien ESPRIT und JOS wurde auf Studienebene ein so hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet, dass die Interpretierbarkeit der Ergebnisse grundsätzlich infrage zu stellen war.

Für die ESPRIT-Studie beruhte die Ableitung des hohen Verzerrungspotenzials zum einen auf Unklarheiten hinsichtlich einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für alle a priori geplanten Analysen. Die Interpretierbarkeit der Daten wurde jedoch im Wesentlichen wegen der insgesamt hohen Abbrecherquote in beiden Behandlungsarmen sowie der hohen Zahl von

Therapiewechslern infrage gestellt. Nur 10 Patienten (43 %) aus dem Prophylaxearm beziehungsweise 8 Patienten (36 %) aus dem Arm mit anlassbezogener Therapie beendeten die Behandlung wie ursprünglich zugeordnet.

Für die JOS-Studie ergab sich die Ableitung eines hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene auf Basis mehrerer Faktoren. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung blieb unklar. Sofern zu Studieneinschluss bereits ein Geschwisterkind an der Studie teilnahm, konnte für das weitere Kind eine Zuordnung zu demselben Interventionsregime ohne Randomisierung erfolgen. Es fehlen jedoch Angaben, ob und wie häufig diese Konstellation aufgetreten ist. Ein nachträgliches Amendment des Studienprotokolls nach Beginn der Studie definierte eine Zensierung von Daten für Studienabbrecher beziehungsweise Therapiewechsler, welche von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Therapie wechselten. Therapiewechsler schieden laut Amendment aus der Studie aus und erhielten keine weitere Studienmedikation mehr. Die Patienten beziehungsweise deren Eltern wurden jedoch ermuntert, bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres Daten über aufgetretene Blutungen und Nebenwirkungen den Studienzentren zu übermitteln. Die Art der Folgebehandlung wie auch die Frage, ob und für wie viele Patienten nach ihrem Ausscheiden noch Daten übermittelt wurden, bleibt dabei unklar. 11 Patienten (33 %) im Arm mit anlassbezogener Behandlung brachen die Studie vorzeitig ab. Dieser Anteil war etwa doppelt so hoch wie im Prophylaxearm, in dem lediglich 5 Patienten (16 %) die Studie vorzeitig abbrachen. Die mittlere Beobachtungsdauer in den beiden Behandlungsarmen war laut Angaben in der Vollpublikation nahezu ausgeglichen. Es bleibt jedoch unklar, ob sich diese Angabe lediglich auf den Behandlungszeitraum bis zum Studienabbruch beziehungsweise Therapiewechsel bezogen oder darüber hinaus auch die Beobachtungszeit von Patienten eingeflossen ist, welche nach einem Ausscheiden aus der Studie weiterhin Daten übermittelten. Aufgrund dieser Unsicherheiten bleibt somit unklar, ob sich unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume ergaben.

Für beide Studien waren die Daten aufgrund der beschriebenen Verzerrungsaspekte nur sehr eingeschränkt verwertbar, weshalb Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt wurden. Nur in Fällen großer Effektunterschiede zwischen den Behandlungsgruppen, welcher nicht mehr allein durch Störgrößeneinflüsse erklärbar erschien, wurden Ergebnisse zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen.

Mortalität (Gesamtmortalität)

Während der gesamten Beobachtungsdauer traten in der JOS-Studie keine Todesfälle auf. In der Publikation zur ESPRIT-Studie wurden Todesfälle nicht berichtet.

Morbidität (Gesundheitszustand)

Der Gesundheitszustand wurde in den eingeschlossenen Studien ESPRIT und JOS nicht untersucht.

Morbidität (Schmerz)

Schmerz wurde in den eingeschlossenen Studien ESPRIT und JOS nicht untersucht.

Morbidität (Gelenkfunktion)

Die eingeschlossenen Studien lieferten keine verwertbaren Daten zum Endpunkt Gelenkfunktion.

Morbidität (schwere Blutungen)

Ergebnisse zu schweren Blutungen lagen aus beiden Studien auf Basis der jährlichen Rate von beobachteten Blutungsepisoden vor, welche einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII zeigten. Aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien, welcher nicht mehr allein durch Verzerrung erklärbar erscheint, ergibt sich für schwere Blutungen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie mit Faktor VIII.

Morbidität (lebensbedrohliche Blutungen)

Ergebnisse zum Endpunkt lebensbedrohliche Blutungen lagen aus beiden Studien auf Basis der Gesamtrate von beobachteten Blutungsepisoden im Bereich des Gehirns sowie der inneren Organe vor. In der ESPRIT-Studie traten im gesamten Behandlungsverlauf keine lebensbedrohlichen Blutungsereignisse auf, die Ergebnisse zur Gesamtrate der lebensbedrohlichen Blutungsepisoden aus der JOS-Studie zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Aufgrund der unzureichenden Datenlage konnte für lebensbedrohliche Blutungen keine Aussage zum Zusatznutzen für die betrachteten Therapiestrategien abgeleitet werden.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt lagen aus beiden Studien keine verwertbaren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung zu diesem patientenrelevanten Endpunkt vor.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zum Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen lagen aus der JOS-Studie Ergebnisse zur Gesamtrate der SUE sowie der Therapieabbrüche wegen UE vor. Ergebnisse zu speziellen UEs lagen ausschließlich für die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) sowie für Infektionen an der Kathetereinstichstelle vor. Alle Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Für die ESPRIT-Studie lagen ausschließlich Ergebnisse zu dem spezifischen UE Hemmkörperbildung (alle Titer) sowie zur Anzahl der Patienten mit ZVK-Infektionen vor. Lediglich das Ergebnis zur Anzahl der Patienten mit ZVK-Infektionen war statistisch signifikant.

Insgesamt wurde jedoch aufgrund der unzureichenden Datenlage aus beiden Studien für unerwünschte Ereignisse keine Aussage zum Schaden durch die betrachteten Therapiestrategien abgeleitet.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In Tabelle 4 ist die Beleglage für den Vergleich einer prophylaktischen- versus anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten bei Kindern dargestellt.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Kindern

Gesamtmortalität	Gesundheitszustand	Schmerz	Gelenkfunktion	Blutungen		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen						
				Schwere Blutungen	Lebensbedrohliche Blutungen		Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	Hemmkörperbildung (alle Titer)	Hemmkörperbildung (High-Responder)	Infektionen an der Kathetereinstichstelle	Thromboembolien	katheterassoziierte Thrombosen
- ^a	-	-	- ^b	↗	- ^a	- ^b	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	-	-

a: berichtete Daten aufgrund einer Vielzahl von Aspekten, welche insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial begründen, nicht interpretierbar
b: keine verwertbaren Daten berichtet
↗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↔: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet

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,
- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes sowie des Schmerzes aufgrund fehlender Daten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten,
- keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und 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.

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

Teilfragestellung 3: Abgleich vorhandener Behandlungsleitlinien und Behandlungsalgorithmen mit der identifizierten Evidenz

Methoden

Es erfolgte eine Befragung aller als Comprehensive Care Center (CCC) sowie Hämophiliebehandlungseinrichtung (HBE) klassifizierten Behandlungszentren in Deutschland, welche Behandlungsleitlinien und Therapiealgorithmen in ihrem Behandlungszentrum bei der langfristigen Therapie von Hämophilie-Patienten mit Faktorpräparaten zum Einsatz kommen. Die Befragung erfolgte sowohl postalisch als auch parallel per E-Mail.

Darüber hinaus erfolgte eine Recherche nach relevanten deutschen Behandlungsleitlinien auf den Internetseiten der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF).

Es wurden alle übermittelten Leitlinien und Behandlungsalgorithmen berücksichtigt, deren Zielpopulation Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B waren. Die Leitlinien / Behandlungsalgorithmen sollten Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Blutgerinnungsfaktoren beinhalten.

Aus den übermittelten Leitlinien und Behandlungsalgorithmen wurden die themenrelevanten Empfehlungen in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten extrahiert.

Die Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinien und Behandlungsalgorithmen und der im Projekt ermittelten Evidenz aus relevanten Studien erfolgte in 2 Teilschritten:

Teilschritt 1

Es erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis der als themenrelevant identifizierten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und der in Teilfragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien.

Teilschritt 2

Es erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung von entsprechenden Empfehlungen hinsichtlich einer anlassbezogenen oder prophylaktischen Behandlung mit Faktorpräparaten aus themenrelevanten Leitlinien / Behandlungsalgorithmen und von Ergebnissen der Nutzenbewertung der anlassbezogenen versus prophylaktischen Behandlung mit Faktorpräparaten aus Teilfragestellung 2 des Projekts.

Ergebnisse der Befragung und der Leitlinienrecherche auf den Internetseiten der AWMF

Es wurde ein Fragebogen per E-Mail sowie postalisch an insgesamt 62 CCC sowie HBE versendet. 43 (69 %) der 62 angeschriebenen Einheiten gaben eine Rückmeldung. 4 Behandlungszentren haben einen Algorithmus für die Behandlung mit Faktorpräparaten sowie

13 potenziell relevante Leitlinien angegeben. Nach der Sichtung im Volltext wurden 10 Leitlinien für die weitere Bearbeitung eingeschlossen.

Über die Leitlinienrecherche auf den Internetseiten der AWMF wurden keine zusätzlichen relevanten Leitlinien identifiziert.

Bei mehr als der Hälfte der Leitlinien ($n = 7$) handelt es sich nicht um evidenzbasierte Leitlinien. 3 Leitlinien erfüllen jedoch die Kriterien der Evidenzbasierung und wurden somit als evidenzbasiert eingestuft. Alle Leitlinien sind publiziert. Bei den Behandlungsalgorithmen handelt es sich um auf Expertenmeinungen beruhende Standards für die Behandlung mit Faktorpräparaten. Die von den Behandlungszentren angegebenen Algorithmen sind nicht publiziert.

Die aus den Leitlinien und Behandlungsalgorithmen extrahierten Empfehlungen beziehen sich auf Kinder sowie Jugendliche und Erwachsene. Teilweise geben die Leitlinien und Behandlungsalgorithmen altersunabhängige Empfehlungen zu den Themengebieten „anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten“, „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“, „unterschiedliche Faktorpräparate“ sowie „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“. Diese altersunabhängigen Empfehlungen lassen sich aufgrund der Darstellung nicht eindeutig einer spezifischen Altersgruppe zuordnen.

Teilschritt 1: Deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und der in Fragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien

Themengebiet „unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“

Insgesamt 6 Leitlinien enthalten zu diesem Themengebiet Empfehlungen. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. Für dieses Themengebiet sind 3 Studien der Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 relevant.

Von den 6 Leitlinien geben die evidenzbasierte Leitlinie und 2 nicht-evidenzbasierte Leitlinien Literatur an. Dabei gibt die evidenzbasierte Leitlinie eine Studie sowie eine der nicht-evidenzbasierten Leitlinien 2 Studien an, die auch über die Evidenzkartierung in Fragestellung 1 identifiziert wurden. Die restlichen nicht-evidenzbasierten Leitlinien geben keine Literatur an.

Die übrigen 26 Referenzen der evidenzbasierten Leitlinie und die übrigen 10 beziehungsweise 12 Referenzen von 2 der nicht-evidenzbasierten Leitlinien stimmen nicht mit den für dieses Themengebiet identifizierten Studien aus Fragestellung 1 überein.

Spezifische Empfehlungen zur anlassbezogenen Behandlung

4 Leitlinien geben Empfehlungen zum Themengebiet „anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten“. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. 3 Studien aus Fragestellung 1 sind für dieses Themengebiet relevant.

Für dieses Themengebiet stimmen keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Themengebiet „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“

4 Leitlinien enthalten zum Themengebiet „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“ Empfehlungen. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. Aus Fragestellung 1 treffen für dieses Themengebiet 5 Studien zu.

Für dieses Themengebiet stimmt keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Themengebiet „unterschiedliche Faktorpräparate“

2 Leitlinien enthalten Empfehlungen zu diesem Themengebiet. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. Über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 wurden 6 relevante Studien für dieses Themengebiet identifiziert.

Für dieses Themengebiet stimmt keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Themengebiet „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“

5 Leitlinien geben Empfehlungen zum Themengebiet „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. 2 Studien aus Fragestellung 1 sind relevant für dieses Themengebiet.

Für dieses Themengebiet stimmte keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Teilschritt 2: Deskriptive Gegenüberstellung von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung aus Fragestellung 2 *Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Jugendliche und Erwachsene*

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 sowie der nicht-evidenzbasierten Leitlinien BÄK 2008, GTH 1994, GTH 2000, OHTC 2014 und WFH 2012

und der Behandlungsalgorithmen 3 und 4 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauertherapie bei Jugendlichen sowie die Behandlungsalgorithmen 1 und 2 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von erwachsenen Patienten zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich jedoch keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Erhalts und der Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden.

Davon abweichend empfiehlt lediglich Algorithmus 3 bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit einem Faktorpräparat. Diese Empfehlung wird durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt.

Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Kinder

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 und der nicht-evidenzbasierten Leitlinien BÄK 2008, GTH 1994 und GTH 2000 sowie die Behandlungsalgorithmen 1, 2, 3 und 4 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht. Die OHTC 2014 weicht insofern von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab, da sie eine prophylaktische Behandlung für Kinder als anerkannte optimale Therapie beschreibt, ohne jedoch die insgesamt unzureichende Datenqualität und die damit verbundene Unsicherheit zu thematisieren. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich zudem keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Erhalts und der Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden.

Altersunabhängige Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie

Die Empfehlungen der nicht-evidenzbasierten Leitlinien sowie des Behandlungsalgorithmus 3 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen grundsätzlich den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht.

Lediglich die Empfehlung der Leitlinie WFH 2012 zu einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen weicht hinsichtlich der Aussage von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab, dass die Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen und Zerstörung von Gelenken erfolgen soll. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich Erhalt und Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden. Darüber hinaus liegen keine Studien vor, die zeitlich befristete prophylaktische Therapiestrategien gegenüber anderen Therapiestrategien untersuchen.

Fazit aus Teilfragestellung 3

Im Folgenden wird das Fazit für die beiden Teilschritte der Fragestellung 3 dargestellt. Für Fragestellung 3 wurden insgesamt 13 potenzielle relevante Leitlinien identifiziert, wobei 10 Leitlinien und 4 Behandlungsalgorithmen in die nähere Untersuchung eingeschlossen wurden.

Teilschritt 1: Deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen mit der in Fragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien

Für das Themengebiet „unterschiedliche Therapieregime (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“ stimmte eine Referenz der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 und 2 Referenzen der nicht-evidenzbasierten Leitlinie WFH 2012 mit den in Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Für die übrigen Themengebiete stimmte keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Teilschritt 2: Deskriptive Gegenüberstellung von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen mit Ergebnissen der Nutzenbewertung aus Fragestellung 2

Zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Jugendliche und Erwachsene widersprechen die Empfehlungen der evidenzbasierten und nicht-evidenzbasierten Leitlinien und 2 der 3 Behandlungsalgorithmen den Ergebnissen der Nutzenbewertung einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie für Patienten mit schwerer Hämophilie A nicht. Lediglich ein Algorithmus empfiehlt bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit Faktorpräparaten, die durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt wird.

Auch zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Kinder widersprechen die Empfehlungen der evidenzbasierten und nicht-evidenzbasierten Leitlinien grundsätzlich nicht den Ergebnissen der Nutzenbewertung einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie, mit Ausnahme einer Leitlinie, die generell eine prophylaktische Behandlung als bestes Therapieregime für Kinder empfiehlt, ohne jedoch die insgesamt unzureichende Datenqualität und die damit verbundene Unsicherheit zu thematisieren.

Hinsichtlich der altersübergreifenden Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie weicht eine nicht-evidenzbasierte Leitlinie von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab und empfiehlt eine prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen und Zerstörung von Gelenken als konkretes Therapieziel. Für den Endpunkt Gelenkveränderungen kann jedoch aus dem vorliegenden Ergebnis der Nutzenbewertung kein Vorteil für eine prophylaktische Behandlung abgeleitet werden, da entsprechende Daten fehlen.

Fazit

Für die Evidenzkartierung wurden insgesamt 13 abgeschlossene und 3 noch laufende relevante Studien identifiziert, die Therapievergleiche in 4 übergeordneten Themengebieten untersuchten. Dabei liegen zur Hämophilie B für viele Fragestellungen keine Daten vor.

Die relevanten Studien wurden der Evidenzbasis von insgesamt 10 Leitlinien strukturiert nach Themengebiet der Evidenzkartierung gegenübergestellt. Für das Themengebiet „unterschiedliche Therapieregime (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“ wurden 2 Referenzen aus Leitlinien identifiziert, die mit den identifizierten Langzeitstudien aus der Informationsbeschaffung übereinstimmten. Für die übrigen Themengebiete ergab sich dagegen keine Übereinstimmung von Referenzen aus Leitlinien mit den identifizierten Studien.

Für die Nutzenbewertung lagen zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII eine Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie 2 Studien bei Kindern vor. Für folgende Endpunkte zeigte sich in der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie für Patienten mit schwerer Hämophilie A:

Jugendliche und Erwachsene:

- Hinweis auf einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich schwerer Blutungen
- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Schmerzes und des allgemeinen Gesundheitszustands

Kinder:

- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich schwerer Blutungen

Für weitere Endpunkte zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen größeren Schaden einer der beiden Therapiestrategien. Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Patienten mit schwerer Hämophilie B lagen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII wurden den Empfehlungen der 10 eingeschlossenen Leitlinien beziehungsweise den 4 von den Behandlungszentren übermittelten Behandlungsalgorithmen gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass diese den Ergebnissen der Nutzenbewertung grundsätzlich nicht widersprechen. Lediglich ein Algorithmus empfiehlt bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit Faktorpräparaten, welche durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt wird. Eine weitere Ausnahme bildet die Empfehlung einer Leitlinie, die generell eine

prophylaktische Behandlung als bestes Therapieregime für Kinder empfiehlt, ohne jedoch die insgesamt unzureichende Datenqualität und die damit verbundene Unsicherheit zu thematisieren. Auch hinsichtlich der altersübergreifenden Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie weicht eine Leitlinie von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab und empfiehlt eine prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen und Zerstörung von Gelenken als konkretes Therapieziel. Für den Endpunkt Gelenkveränderungen kann jedoch aus dem vorliegenden Ergebnis der Nutzenbewertung kein Vorteil für eine prophylaktische Behandlung abgeleitet werden, da entsprechende Daten fehlen.

Hinsichtlich der untersuchten Themengebiete, die sich aus den Studien zur Behandlung der Hämophilie A oder B ergaben, war die Übereinstimmung der zugrunde liegenden Evidenz in den Leitlinien gering, da sich die Evidenzbasis der Leitlinien sehr stark unterscheidet beziehungsweise keine Evidenz angegeben wurde. Dennoch widersprechen die Leitlinien und Behandlungsalgorithmen dem Ergebnis der Nutzenbewertung grundsätzlich nicht.

Schlagwörter: Faktor VIII, Faktor IX, Hämophilie A, Hämophilie B, Nutzenbewertung

Keywords: Factor VIII, Factor IX, Hemophilia A, Hemophilia B, Benefit Assessment

1 Hintergrund

Hämophilie-Patienten fehlen je nach Subtyp der Erkrankung einzelne Gerinnungsfaktoren, die für die natürliche Blutungsstillung (Hämostase) zwingend erforderlich sind. Bei der Hämophilie handelt es sich um einen X-chromosomal-rezessiv erblichen Gerinnungsdefekt, wobei der zugrunde liegende genetische Defekt nicht heilbar ist. Nahezu ausnahmslos sind Männer betroffen, da diese nur ein X-Geschlechtschromosom besitzen [1,2]. Im Wesentlichen wird zwischen 2 Subtypen der Erkrankung unterschieden:

- Ein Mangel an Faktor VIII wird als Hämophilie A bezeichnet
- Ein Mangel an Faktor IX wird als Hämophilie B bezeichnet

Unterschiedlich starke Ausprägungen der Hämophilie hängen von der individuellen Restgerinnungsaktivität ab. Nur in seltenen Fällen findet überhaupt keine Bildung der entsprechenden Gerinnungsfaktoren statt. Der Schweregrad der Hämophilie wird daher in Abhängigkeit von der Restgerinnungsaktivität beim jeweiligen Patienten abgeleitet und spiegelt das Ausmaß der Blutungsneigung wider [1-3].

Schweregradeinteilung und Verlauf der Erkrankung

Eine Einteilung erfolgt entsprechend der Faktor-VIII / Faktor-IX-Aktivität in Relation zu einer normalen Gerinnungsaktivität (angegeben in % der Norm):

- schwere Hämophilie, wenn die Restgerinnungsaktivität $< 1\%$ vom Normwert beträgt
- mittelschwere Hämophilie bei einer Restgerinnungsaktivität von 1 bis 5 % vom Normwert
- milde oder leichte Hämophilie bei einer Restgerinnungsaktivität von 5 bis 15 % vom Normwert
- Subhämophilie, wenn die Restgerinnungsaktivität 15 bis 50 % vom Normwert beträgt [3].

Bei Patienten mit schweren Verlaufsformen treten mitunter spontan und ohne erkennbaren Anlass ausgedehnte Blutungen auf, typischerweise in Gelenke und Muskeln [1,3,4]. Blutungen in Gelenke sind schmerzhaft und können unbehandelt zu bleibenden Gelenkschädigungen bis hin zur vollständigen Zerstörung der Gelenke führen (Hämarthrosen) [1,4]. Besonders betroffen sind die großen Gelenke wie Ellenbogen, Knie und Sprunggelenke [1]. Auch Verletzungen der Muskulatur haben bei Hämophilie-Patienten weitreichende Folgen. Sie können unbehandelt zu Muskelschrumpfung führen, aus denen Gelenkfehlstellungen sowie Druckschäden benachbarter Nerven resultieren. Bei inneren Blutungen und insbesondere Blutungen im Kopf- und Hirnbereich besteht Lebensgefahr [1].

Therapie der Hämophilie

Die Behandlung der Hämophilie besteht im Wesentlichen in der Substitution der fehlenden Gerinnungsfaktoren, also von Faktor VIII bei Hämophilie A und von Faktor IX bei Hämophilie B. Seit der Einführung von Gerinnungsfaktorpräparaten in der Therapie der

Hämophilie konnten die Mortalität und Morbidität der betroffenen Patienten entscheidend verringert werden [4].

Dabei führt die Gabe von einer Einheit Blutgerinnungsfaktor pro Kilogramm Körpergewicht zu einem Anstieg des jeweiligen Faktors im Plasma um 1 bis 2 % [3].

Die Ziele einer Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Hämophilie-Patienten lassen sich wie folgt charakterisieren [3]:

- die Verhütung von Blutungen,
- die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden,
- die Erhaltung der Gelenkfunktion.

Dabei soll den Patienten ein weitgehend normales soziales Leben ermöglicht werden.

In Abhängigkeit von ihrer Gewinnung können zwei Arten von Faktorpräparaten unterschieden werden: aus Humanplasma gewonnene Präparate sowie rekombinante Blutgerinnungsfaktoren. Eine Therapie mit aus Humanplasma gewonnenen Faktorpräparaten war bis vor wenigen Jahrzehnten mit einem signifikanten Übertragungsrisiko von Infektionserregern behaftet. In den 1980er-Jahren haben sich viele Hämophilie-Patienten mit HIV sowie Hepatitis B und C infiziert [5]. Seit Ende der 1980er-Jahre ist es mithilfe entsprechender Methoden der Blutreinigung und Virusinaktivierung gelungen, dieses Risiko nahezu auszuschließen [5]. Seit den 1990er-Jahren stehen auch biotechnologisch hergestellte rekombinante Faktorpräparate zur Verfügung [5].

Therapiestrategien

Allgemein werden Blutgerinnungsfaktoren in 2 unterschiedlichen Therapievarianten verabreicht:

- eine prophylaktische Gabe von Faktorpräparaten zwecks Aufrechterhaltung einer dauerhaften signifikanten Gerinnungsaktivität des Blutplasmas und dem Ziel einer Vermeidung von Blutungsepisoden [1,3,4] sowie zur Vorbeugung von Blutungen bei geplanten Operationen [3]
- eine Verabreichung von Faktorpräparaten nach dem Auftreten von akuten Blutungen (anlassbezogene Therapie) [1,3,4]

Eine prophylaktische Dauerbehandlung kommt bei Patienten mit schwerer Hämophilie zum Einsatz und lässt sich nach Beginn der Therapie mit Gerinnungsfaktoren differenzieren. Unter einer primären Prophylaxe versteht man hierbei eine Therapie, welche vor dem ersten Auftreten einer Blutungsepisode beziehungsweise nach der ersten Gelenkblutung und vor dem Alter von 2 Jahren begonnen wird [3,6]. Prophylaktische Behandlungen mit einem späteren Therapiebeginn werden als sekundäre Prophylaxen bezeichnet [6]. In der Regel erhalten die Patienten im Rahmen einer prophylaktischen Behandlung alle 2 Tage eine durch

den behandelnden Arzt festgelegte Dosis eines Faktorpräparats (Standardprophylaxe) [3]. Darüber hinaus gibt es prophylaktische Therapievarianten, bei denen die Dosis und das Verabreichungsintervall des Faktorpräparats während des Behandlungsverlaufs anhand von regelmäßig durchgeführten pharmakokinetischen Erhebungen angepasst werden [7]. Im Gegensatz zur Standardprophylaxe soll durch diese Therapievariante die Häufigkeit der verabreichten Infusionen verringert werden (durchschnittlich alle 3 Tage) [7].

Die Auswahl sowohl der Art der angewandten Faktorpräparate als auch deren Dosierung ist nicht durch wissenschaftlich validierte Kriterien belegt, sondern basiert zumeist auf Beobachtungsstudien und therapeutischem Konsens [3].

Komplikationen in der Behandlung der Hämophilie

Das Auftreten von Antikörpern (Inhibitoren, Hemmkörper) gegen Faktor VIII ist die wichtigste Komplikation in der Behandlung von Hämophilie-Patienten [8,9]. Sie 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]. Die Einteilung des Schweregrads einer Hemmkörperbildung erfolgt in Abhängigkeit vom ermittelten Antikörpertiter, welcher mittels Bethesda-Assay-Methodik bestimmt wird [1]. 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 [1]. In der Regel besteht bei Low-Respondern die Möglichkeit einer Überspielung des Hemmkörpers mittels vorübergehender Dosiserhöhung des jeweiligen Blutgerinnungsfaktors [3]. High-Responder werden im Falle von akuten Blutungen mit einem aktivierten Prothrombinkomplex-Konzentrat oder rekombinanten Faktor VII als Bypass-Therapeutikum behandelt, um eine adäquate Blutungsstillung zu erreichen. Darüber hinaus existieren Therapieansätze, bei denen durch eine hoch dosierte Langzeittherapie mit dem jeweiligen Blutgerinnungsfaktor eine Hemmkörperelimination durch die Erzeugung einer Immuntoleranz erzielt werden soll [3]. Wesentliche Faktoren, die zur Bildung von Inhibitoren beitragen, sind die Dosis sowie die Applikationsfrequenz der eingesetzten Faktorpräparate [11]. Darüber hinaus gibt es Hinweise darauf, dass uunter anderem der Schweregrad der Erkrankung, bestimmte Genom-Mutationsformen sowie die Ethnizität des Patienten die Bildung von Inhibitoren begünstigen können [9]. Nach der Gabe von Faktor-IX-Präparaten ist das Auftreten von Inhibitoren seltener und liegt bei circa 4 % der Patienten mit schwerer Hämophilie B [12].

Versorgungsstrukturen

Die umfassende Versorgung von Hämophilie-Patienten wird in Deutschland durch multidisziplinäre spezialisierte Zentren erbracht, sogenannte Comprehensive Care Centers (CCC), die folgende Kriterien erfüllen müssen [13]:

- 40 Patienten mit schwerer Hämophilie A und B
- 24 Stunden-Erreichbarkeit
- Notfalldepot über 24 Stunden verfügbar
- Arzt für Hämostaseologie
- qualifizierter Stellvertreter
- stationäre interdisziplinäre Versorgung vor Ort
- Vereinbarung eines Zusatzentgelts (ZE) für die stationäre Abrechnung von für die Behandlung notwendigen Gerinnungsfaktoren-Konzentraten
- eigenkontrollierte Labordiagnostik vor Ort
- Teilnahme am Deutschen Hämophileregister (DHR)
- Zusatzentgeltvereinbarung ambulant

Darüber hinaus gibt es auch kleinere Hämophiliezentren wie zum Beispiel Hämophiliezentren zur Hämophiliebehandlung (HBE), die deutlich geringere Anforderungen erfüllen müssen. Die Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer empfiehlt eine Behandlung in einem CCC oder in Zusammenarbeit mit einem solchen [3].

2 Ziele der Untersuchung

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.

3 Projektbearbeitung

3.1 Zeitlicher Verlauf des Projekts

Das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat am 11.10.2012 das IQWiG mit der Bewertung der Therapie von Hämophilie-Patienten beauftragt. Eine erste Diskussion und Eingrenzung der relevanten Themen fand in einem gemeinsamen Gespräch mit dem BMG und dem für Blutprodukte zuständigen Paul-Ehrlich-Institut (PEI) am 20.03.2013 statt. Eine abschließende Konkretisierung der Fragestellungen mit dem BMG fand am 13.09.2013 statt.

Die Bearbeitung des Projekts erfolgte durch eine interne Projektgruppe. Auf Basis der Projektskizze wurde ein Rapid Report erstellt. In die Bearbeitung des Projektes wurden externe Sachverständige zur Bearbeitung konkreter inhaltlicher Fragen eingebunden. Während der Erstellung der Projektskizze wurden am 11.04.2014 Patientenvertreter der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V. hinsichtlich der Festlegung patientenrelevanter Zielgrößen konsultiert. Im Anschluss erstellte das IQWiG den vorliegenden Rapid Report. Dieser wurde an das BMG übermittelt und auf der Website des IQWiG veröffentlicht.

4 Teilfragestellung 1: Kartierung der Evidenzlage in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie mit Faktorpräparaten

4.1 Methoden

4.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

4.1.1.1 Population

Die Studienpopulation umfasste Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B.

4.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention war jeweils eine Therapie mit einem Faktorpräparat (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B).

Als Vergleichsbehandlung galt jeweils eine alternative Therapie mit einem Faktorpräparat wie ein anderes Präparat, eine andere Dosierung oder ein anderes Therapieregime beziehungsweise eine andere Therapiestrategie.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

4.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Eine Einschränkung der Studien in Bezug auf die in ihnen untersuchten Endpunkte erfolgte für Fragestellung 1 nicht, da eine Bewertung der Studien selbst nicht durchgeführt wurde.

4.1.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

Darüber hinaus sollten auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich parallelen Kontrollgruppen herangezogen werden (sogenannte Controlled Clinical Trials [CCTs]). Dabei musste die Gruppenzuteilung aktiv nach einer vorab für die Studie geplanten Regel erfolgen und durfte keine offensichtlich prognostisch relevanten Patientenmerkmale beinhalten.

4.1.1.5 Studiendauer

Da es sich bei der Hämophilie überwiegend um eine genetisch bedingte Ursache handelt und der genetische Defekt nicht heilbar ist, sind die Patienten lebenslang auf die exogene Zufuhr von Gerinnungsfaktoren angewiesen. Bezüglich der Entwicklung hämophiler Arthropathie als Folge von wiederholten Blutungen in Gelenke sind daher insbesondere mehrjährige Studien als relevant anzusehen. Hinsichtlich einer Beurteilung der Therapiequalität sind eventuell

auch kürzere Studien aussagekräftig, sofern eine blutgerinnungssteigernde Wirkung über mehrere Monate hinreichend sicher beurteilt und einem möglichen Effekt auf patientenrelevante Therapieziele (zum Beispiel Zahl der Blutungsepisoden) gegenübergestellt werden kann. Guidelines der European Medicines Agency (EMA) zur Planung und Durchführung von Zulassungsstudien für rekombinante beziehungsweise aus Humanplasma gewonnene Faktorpräparate fordern eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten mit der Prüfsubstanz, um die klinische Wirksamkeit einer Langzeitprophylaxe sicher beurteilen zu können [9,12]. Eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten erschien daher angemessen.

4.1.1.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es sollten nur CCTs mit einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patienten eingeschlossen werden. Für RCTs wurde keine Mindestpatientenzahl festgelegt.

4.1.1.7 Einschlusskriterien

Die folgende Tabelle zeigt die Kriterien für den Einschluss von Studien für die vorliegende Teilfragestellung.

Tabelle 5: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B (siehe Abschnitt 4.1.1.1)
E2	Prüfintervention: Therapie mit einem Faktorpräparat (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B, siehe auch Abschnitt 4.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: Alternative Therapie mit einem Faktorpräparat (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B, siehe auch Abschnitt 4.1.1.2) beziehungsweise von E2 abweichendes prophylaktisches Therapieregime
E4a	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT, siehe Abschnitt 4.1.1.4)
E4b	Nicht randomisierte Interventionsstudie mit aktiver Gruppenteilung nach vorab geplanter Regel und zeitlich paralleler Kontrollgruppe (CCT, siehe Abschnitt 4.1.1.4) sowie einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patienten (siehe Abschnitt 4.1.1.6)
E5	Vollpublikation verfügbar ^a
E6	Behandlungsdauer ≥ 6 Monate ^b (siehe auch Abschnitt 4.1.1.5)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. b: Eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten wird für Studien vorausgesetzt, in denen eine Langzeitprophylaxe mit Faktorpräparaten untersucht wird.	

4.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Für das Einschlusskriterium E1 (Population) reichte es aus, wenn bei mindestens 80 % der eingeschlossenen Patienten dieses Kriterium erfüllt war. Lagen für solche Studien entsprechende Subgruppenanalysen vor, sollte auf diese Analysen zurückgegriffen werden. Studien, bei denen das Einschlusskriterium E1 bei weniger als 80 % erfüllt ist, sollten nur dann eingeschlossen werden, wenn entsprechende Subgruppenanalysen vorlagen.

Ebenfalls eingeschlossen werden sollten Studien, die zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E2 erfüllten (Prüfintervention, bezogen auf die Interventionsgruppe der Studie) und zu mindestens 80 % das Einschlusskriterium E3 (Vergleichsintervention, bezogen auf die Vergleichsgruppe der Studie). Waren diese Einschlusskriterien zu weniger als 80 % erfüllt, galt die Vorgehensweise wie für E1 beschrieben.

4.1.2 Informationsbeschaffung

4.1.2.1 Bibliografische Literaturrecherche

Die systematische Literaturrecherche nach relevanten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- Suche nach Primärstudien in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, Embase und Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)
- Suche nach relevanten systematischen Übersichten in den Datenbanken MEDLINE und Embase parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur sowie mittels Suche in den Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments)

Die Suchstrategien für die Suche in bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A.1. Die Suche fand am 22.05.2014 statt.

4.1.2.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

Mit dem Ziel, weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien zu ermitteln, wurden weitere Quellen berücksichtigt. Die Rechercheergebnisse wurden anschließend auf weitere relevante Studien und Studienunterlagen untersucht (siehe Abschnitt 4.1.2.3 „Selektion relevanter Studien“).

4.1.2.2.1 Systematische Übersichten

Relevante systematische Übersichten wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.1.2.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Die folgenden öffentlich zugänglichen Studienregister wurden durchsucht:

- U.S. National Institutes of Health. ClinicalTrials.gov
- World Health Organization. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
- EU Clinical Trials Register

Die Suchstrategien für die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern finden sich in Anhang A.2. Die Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern fand am 17.06.2014 statt.

4.1.2.2.3 Unterlagen von Hämophiliebehandlungszentren

Die im Rahmen von Teilfragestellung 3 übermittelten Unterlagen aus Hämophiliebehandlungszentren (Leitlinien und Therapiealgorithmen) wurden hinsichtlich weiterer relevanter Publikationen beziehungsweise Studien gesichtet.

4.1.2.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Zusätzlich wurde nach öffentlich zugänglichen Dokumenten von Zulassungsbehörden gesucht.

- European Medicines Agency (EMA). Website. URL: <http://www.ema.europa.eu>
- Food and Drug Administration (FDA). Website. URL: <http://www.fda.gov>
- Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Website. URL: <http://www.pei.de>

Die Suche nach öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen fand am 20.08.2014 statt.

4.1.2.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Das Ziel der Anfrage bei den Herstellern der in Deutschland zugelassenen Präparate war es, einen Überblick über alle durchgeführten Studien zu bekommen und so alle relevanten Studien der Hersteller unabhängig vom Publikationsstatus zu identifizieren. Um die Übermittlung und Vertraulichkeit der dafür notwendigen Dokumente zu regeln und die Veröffentlichung der in die Nutzenbewertung einfließenden Informationen und Daten zu gewährleisten, wurden die Unternehmen um den Abschluss einer Vereinbarung zur vollständigen und geregelten Informationsübermittlung gebeten [15].

Die Hersteller wurden darum gebeten, die Informationen in einem zweistufigen Prozess zu übermitteln. Dieser Prozess folgte dem regelhaften Vorgehen zur Anforderung von Herstellerdaten. In der ersten Stufe stellten die Unternehmen eine vollständige Übersicht über die Studien mit dem zu bewertenden Präparat zur Verfügung. Aus diesen Übersichten identifizierte das IQWiG die für die Nutzenbewertung potenziell relevanten Studien. In einer zweiten Stufe fragte das IQWiG dem CONSORT-Statement entsprechende Detailinformationen zu den potenziell relevanten Studien an (in der Regel den vollständigen

Studienbericht). Voraussetzung für die Anforderung detaillierter Studieninformationen war außer dem Abschluss einer Vertraulichkeitsvereinbarung, dass auch die Stufe 1 dieser Vereinbarung erfüllt wurde.

Bei folgenden Herstellern wurde angefragt:

- Baxter Deutschland GmbH
- Bayer Vital GmbH
- Biotest GmbH
- CSL Behring GmbH
- Grifols Deutschland GmbH
- Intersero GmbH
- LFB GmbH
- Nordic Pharma GmbH
- Novo Nordisk Pharma GmbH
- Octapharma GmbH
- Pfizer Pharma GmbH

4.1.2.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es war geplant, Anfragen an die Autoren der Publikationen zu stellen, falls Informationen, die einen relevanten Einfluss auf die Bewertung erwarten ließen, den vorliegenden Studiendokumenten nicht oder nur ungenau zu entnehmen waren und keine Sponsoren, in der Regel die Hersteller einer der geprüften Therapieoptionen, zu einer Studie identifizierbar waren.

4.1.2.3 Selektion relevanter Studien

Selektion relevanter Publikationen aus den Ergebnissen der bibliografischen Literaturrecherche

Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden in einem ersten Schritt anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts auf ihre potenzielle Relevanz bezüglich der spezifischen Einschlusskriterien (siehe Tabelle 5) bewertet. Als potenziell relevant erachtete Publikationen wurden in einem zweiten Schritt anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Beide Schritte erfolgten durch 2 Reviewer unabhängig voneinander. Diskrepanzen wurden durch Diskussion zwischen den beiden Reviewern aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus systematischen Übersichten sowie aus Unterlagen von Hämophiliebehandlungszentren

Die im oben beschriebenen Selektionsprozess identifizierten relevanten systematischen Übersichten sowie die aus von den Hämophiliebehandlungszentren übermittelten Unterlagen wurden nach weiteren potenziell relevanten Studien durchsucht. Nicht in der bibliografischen Recherche identifizierte potenziell relevante Referenzen wurden anhand ihres Volltextes von 2 Reviewern unabhängig voneinander bezüglich ihrer Relevanz bewertet. Diskrepanzen wurden durch Diskussion der beiden Reviewer aufgelöst.

Selektion relevanter Studien aus sonstigen Quellen

Informationen aus der folgenden Quelle wurden von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet:

- öffentlich zugängliche Studienregister

Informationen aus den folgenden Quellen wurden von einem Reviewer auf Studien gesichtet, der diese dann hinsichtlich ihrer Relevanz bewertete; ein zweiter Reviewer überprüfte den gesamten Prozess inklusive der Bewertungen:

- Unterlagen von Herstellerfirmen
- öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

4.1.3 Informationsbewertung

Im vorliegenden Rapid Report erfolgte im Rahmen der Bearbeitung von Fragestellung 1 keine Bewertung der Studien- und Publikationsqualität beziehungsweise des Verzerrungspotenzials der berücksichtigten RCTs. Für CCTs war eine qualitative Einschätzung geplant, inwiefern eine Kontrolle von Confoundern (z. B. mögliche Strukturungleichheiten der Behandlungsgruppen) berücksichtigt wurde. Die Einschätzung sollte in Form einer dreistufigen Kategorisierung (adäquat [+], teilweise [o], nicht [-]) nach folgenden Kriterien erfolgen:

- Von einer adäquaten Confounderkontrolle (+) sollte ausgegangen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Behandlungsgruppen für alle wesentlichen Confounder sowohl a priori in der Planung als auch mittels geeigneter statistischer Methoden in der Auswertung der Studie berücksichtigt wurde.
- Von einer teilweisen Confounderkontrolle (o) sollte ausgegangen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Behandlungsgruppen entweder nur für einzelne wesentliche Confounder oder nicht eindeutig a priori für alle wesentlichen Confounder sowohl in der Planung als auch mittels geeigneter statistischer Methoden in der Auswertung der Studie berücksichtigt wurde.
- Keine Confounderkontrolle (-) lag vor, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Behandlungsgruppen in der Planung und

Auswertung der Studie nicht berücksichtigt und von den Autoren in der Beschreibung und Interpretation der Studienergebnisse nicht adressiert wurde.

4.1.4 Informationssynthese und -analyse

Im vorliegenden Rapid Report wurde im Rahmen der Bearbeitung von Fragestellung 1 nur eine verkürzte Informationsextraktion durchgeführt. Die Studien wurden anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Rekrutierung, Zahl der eingeschlossenen Patienten, primäre Zielkriterien) beschrieben. Darüber hinaus wurden die Intervention(en) und die Vergleichsbehandlung(en) dargestellt. Für CCTs war zusätzlich die Angabe zur Einschätzung geplant, inwiefern eine mögliche Strukturungleichheit der Behandlungsgruppen durch Confounderkontrolle berücksichtigt wurde (siehe Abschnitt 4.1.3).

4.1.5 Änderungen der Methodik

Schweregradeinteilung der Hämophilie

Es war ursprünglich geplant, dass die Schweregradeinteilung der Hämophilie entsprechend der Faktor-VIII- / Faktor-IX-Aktivität in Relation zu einer normalen Gerinnungsaktivität (angegeben in % der Norm) erfolgt. Diese Klassifikation, die ausschließlich auf laborchemischen Analysen beruht, findet breite Anwendung im klinischen Alltag und entspricht Empfehlungen des Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Hemostasis [16]. Daneben werden auch Schweregradeinteilungen verwendet, die sich an der klinischen Symptomatik der Patienten, etwa der Blutungshäufigkeit, orientieren. Dies hängt mit Beobachtungen zusammen, wonach Patienten mit einer laborchemischen Restgerinnungsaktivität von weniger als 1 % mitunter eine geringe Blutungsneigung zeigen und sich dementsprechend klinisch als moderate beziehungsweise milde Fälle präsentieren. Demgegenüber stehen Fälle, in denen Patienten mit Restgerinnungsaktivitäten von 1 bis 5 % eine hohe Blutungsneigung aufweisen und sich wie klinisch schwere Fälle präsentieren. Dabei empfiehlt das Standardization Committee, die Einteilung gemäß der Restgerinnungsaktivität zu verwenden, insbesondere um Studien, die die Entwicklung von Inhibitoren untersuchen, nicht zu verzerren [16].

Um dennoch ein insgesamt umfassendes Bild der vorliegenden Evidenz in der Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie mit Faktorpräparaten darzustellen, wurden im vorliegenden Rapid Report auch solche Studien in die Evidenzkartierung eingeschlossen, in denen die Schweregradeinteilung der Hämophilie nicht ausschließlich auf der laborchemischen Bestimmung der Restgerinnungsaktivität, sondern auf einer Kombination beider Klassifikationen (laborchemisch und klinische Blutungsneigung) beruhte. Sofern in den Studien Schweregradeinteilungen verwendet wurden, die über die Einteilung nach Restgerinnungsaktivität hinausgehen, wird dies entsprechend in den Studiencharakteristika dargestellt.

Berücksichtigung von laufenden Studien

Es war ursprünglich geplant, für die Evidenzkartierung ausschließlich Studien zu berücksichtigen, für die alle gemäß Tabelle 5 festgelegten Einschlusskriterien zutrafen. Im Rahmen der Informationsbeschaffung wurden 3 laufende Studien identifiziert, für die außer dem Kriterium E5 (Vorliegen einer Vollpublikation) alle übrigen Einschlusskriterien zutrafen. Die Überprüfung erfolgte anhand von Designpublikationen, eines öffentlich verfügbaren Studienprotokolls sowie vom Hersteller zur Verfügung gestellter Studienunterlagen. Um ein insgesamt umfassendes Bild sowohl der bereits vorliegenden als auch der mittelfristig zu erwartenden Evidenz in der Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie mit Faktorpräparaten darzustellen, wurden die 3 laufenden Studien in die Evidenzkartierung eingeschlossen. Die Ergebnisdarstellung zu den laufenden Studien erfolgte im vorliegenden Rapid Report separat zu bereits abgeschlossenen Studien.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

4.2.1.1 Bibliografische Literaturrecherche

Abbildung 1 zeigt das Ergebnis der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliografischen Datenbanken und des Literaturscreenings gemäß den Kriterien für den Studieneinschluss.

Nach Ausschluss von 1125 Duplikaten ergab sich eine Gesamtzahl von 4428 zu screenenden Treffern.

4181 Treffer wurden von beiden Reviewern nach Konsentierung zunächst diskrepanter Einschätzungen übereinstimmend im Rahmen des Titel- und Abstractscreenings als nicht relevant ausgeschlossen. Damit verblieben 247 Dokumente zum Thema. Hiervon wurden 208 aufgrund fehlender Relevanz ausgeschlossen. Die Zitate der als Volltexte geprüften, aber ausgeschlossenen Treffer finden sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B. Bei weiteren 16 Treffern handelte es sich um relevante systematische Übersichten, welche im Hinblick auf relevante Studien gescreent wurden (siehe Abschnitt 4.1.2.2.1).

Die verbliebenen 23 Publikationen zu 15 Studien erfüllten nach übereinstimmender Einschätzung beider Reviewer die für die Evidenzkartierung definierten Kriterien für den Studieneinschluss.

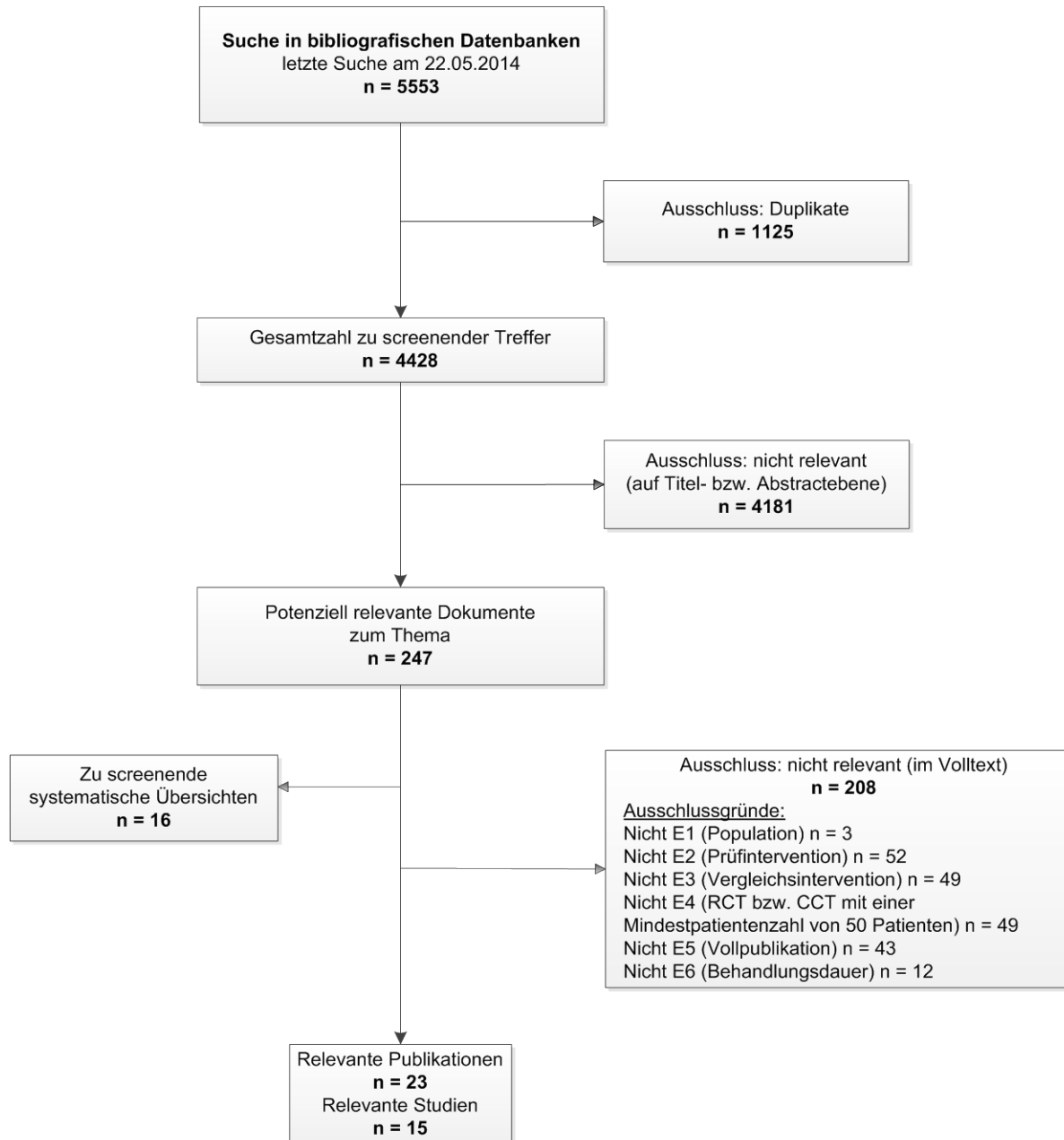


Abbildung 1: Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche und des Literaturscreenings

Unter den 43 Zitaten, die mit „Nicht E5“ ausgeschlossen wurden, befanden sich 24 Abstractpublikationen, die identifizierten Studien zugeordnet werden konnten.

4.2.1.2 Weitere Suchquellen zur Identifikation von zusätzlichen publizierten und nicht publizierten Studien beziehungsweise Informationen zu relevanten Studien

4.2.1.2.1 Systematische Übersichten

Im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche wurden 16 relevante systematische Übersichten identifiziert. Deren Sichtung ergab die Quelle eines öffentlich verfügbaren Studienprotokolls einer laufenden Studie [17], welches nicht über andere Rechenschritte

identifiziert wurde. Die entsprechenden Zitate finden sich in Anhang C. Weiterhin wurde durch die Sichtung der Referenzen eine zusätzliche systematische Übersicht [2] identifiziert, die nicht über andere Rechenschritte gefunden wurde (siehe Anhang C, Darstellung im Anschluss an die Referenzen aus der bibliografischen Recherche). Deren Sichtung ergab keine weitere relevante Publikation beziehungsweise keine Studie, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde.

4.2.1.2.2 Öffentlich zugängliche Studienregister

Durch die Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien in den in Abschnitt 4.1.2.2.2 genannten öffentlich zugänglichen Studienregistern wurden die folgenden relevanten Studien identifiziert:

Tabelle 6: In Studienregistern identifizierte relevante Studien

Studienregister-ID	Studie	Studienregister	Ergebnisbericht in Studienregister vorhanden
Abgeschlossene Studien			
NCT 00212472	International Immune Tolerance Studie	Clinicaltrials.gov [18]	nein
NCT 00207597	JOS	Clinicaltrials.gov [19]	nein
NCT 00623480 EudraCT 2008- 000985-21	SPINART	Clinicaltrials.gov [20] EU Clinical Trials Register [21]	ja [22]
NCT 00243386 EudraCT 2005-000347-29	060201 (Valentino 2012 HA)	Clinicaltrials.gov [23] EU Clinical Trials Register [24]	ja [25]
NCT 00364182 EudraCT 2005-005246-40	3090A1-400-WW (Valentino 2014 HB)	Clinicaltrials.gov [26] EU Clinical Trials Register [27]	ja [28]
Laufende Studien			
NCT 01051544 EudraCT 2008-007016-15	RESIST naive	Clinicaltrials.gov [29] EU Clinical Trials Register [30]	nein
NCT 01064284 IRCT 201104106161N1 EudraCT 2009-011186-88 CTRI /2009/091/001059	SIPPET	Clinicaltrials.gov [31] Iranian Registry of Clinical Trials [32] EU Clinical Trials Register [33] Clinical Trials Registry – India [34]	nein
NCT 00543439 EudraCT 2006-005575-17	3082B2-313	Clinicaltrials.gov [35] EU Clinical Trials Register [36]	nein

Insgesamt wurden 8 Studien über die Suche in den Studienregistern identifiziert. Für 3 Studien lagen Informationen aus Ergebnisberichten vor. 7 Studien konnten auch über die

bibliografische Literaturrecherche identifiziert werden. Eine Studie (3082B2-313) wurde ausschließlich in den Studienregistern identifiziert. Hierbei handelt es sich um eine laufende Studie, für die auch vom Hersteller Unterlagen zur Verfügung gestellt wurden (siehe Tabelle 12).

4.2.1.2.3 Unterlagen von Hämophiliebehandlungszentren

Eine Sichtung von übermittelten Unterlagen der in Anhang F aufgeführten Hämophiliebehandlungszentren ergab keine weitere relevante Publikation beziehungsweise keine Studie, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert wurde.

4.2.1.2.4 Öffentlich zugängliche Dokumente von Zulassungsbehörden

Auf der Webseite des PEI wurden zu allen nachfolgend genannten Wirkstoffen für den vorliegenden Bericht keine öffentlich verfügbaren Zulassungsunterlagen identifiziert.

Faktor-VIII-human

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Faktor-VIII-human für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- European Public Assessment Report Voncento (Veröffentlichungsdatum 26.05.2014) [37]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Faktor-VIII-human für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- zum Zulassungsantrag FDA Application No. sPLA 96 - 1099: summary basis for Approval [38]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Faktor-IX-human

Auf den Webseiten der EMA sowie der FDA wurden zum Wirkstoff Faktor-IX-human für den vorliegenden Bericht keine öffentlich verfügbaren Zulassungsunterlagen identifiziert.

Moroctocog alfa

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Moroctocog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Scientific Discussion (Veröffentlichungsdatum 08.09.2006) [39]
- European Public Assessment Report – Variation No. EMEA/H/C/II/59-68 vom 02.03.2009 [40]

- European Public Assessment Report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 – Procedure No. EMEA/H/C/232/Article 46-FUM 136 vom 20.12.2011 [41]
- European Public Assessment Report for paediatric use studies submitted according to Article 46 of the Regulation (EC) No 1901/2006 – Procedure No. EMEA/H/C/232/Article 46-FUM 132 vom 20.12.2011 [42]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Moroctocog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Summary of basis for approval mit der FDA Reference No. 98-0137 [43]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Nonacog alfa

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Nonacog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Scientific Discussion (Veröffentlichungsdatum 06.12.2005) [44]
- European Public Assessment Report – Variation No. EMEA/H/C/000139/II/0108 vom 17.01.2013 [45]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Nonacog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Summary of basis for approval mit der FDA Reference No. 96-1048 [46]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Octocog alfa

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Octocog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Scientific discussion for the approval of Helixate Nexgen (Veröffentlichungsdatum 05.11.2006) [47]
- Scientific discussion for the approval of Kogenate Bayer (Veröffentlichungsdatum 08.09.2006) [48]
- Scientific discussion for the approval of Advate (Veröffentlichungsdatum 03.04.2006) [49]
- European Public Assessment Report – Variation No. EMEA/H/C/000275/WS/0193 und EMEA/H/C/000276/WS/0193 vom 15.03.2012 [50]
- Scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations for Kogenate Bayer and Helixate NexGen (Veröffentlichungsdatum 20.03.2014) [51]
- European Public Assessment Report Kogenate Bayer and Helixate NexGen, Procedures under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 – Procedure No. EMEA/H/C/000275/A-20/0150 und EMEA/H/C/000276/A-20/0143 vom 05.12.2013 [52]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Octocog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- Final Review Memo mit der FDA Reference No. STN 103332/5794 [53]
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA 125063/822: Statistical Review vom 24.08.2011 [54]
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA 125063/822: Medical Review vom 02.11.2011 [55]
- Summary of basis for approval mit der FDA Reference No. 125063/0 [56]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

Turoctocog alfa

Auf der Website der EMA wurden zum Wirkstoff Turoctocog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugängliche Zulassungsunterlagen identifiziert:

- European Public Assessment Report Novoeight (Veröffentlichungsdatum 09.12.2013) [57]

Auf der Website der FDA wurden zum Wirkstoff Turoctocog alfa für den vorliegenden Bericht folgende öffentlich zugänglichen Zulassungsunterlagen identifiziert:

- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA 125466/0: Clinical Review vom 16.10.2012 [58]
- zum Zulassungsantrag FDA Application No.: BLA 125466/0: Final Review vom 16.10.2012 [59]

In diesen Dokumenten fanden sich keine weiteren relevanten Studien, die nicht über andere Rechenschritte identifiziert werden konnten.

4.2.1.2.5 Unterlagen von Herstellerfirmen

Von den in Abschnitt 4.1.2.2.5 genannten Herstellern unterschrieben die Baxter Deutschland GmbH, Bayer Vital GmbH, Biotest GmbH, CSL Behring GmbH, Grifols Deutschland GmbH, LFB GmbH, Nordic Pharma GmbH, Novo Nordisk Pharma GmbH und Pfizer Pharma GmbH die Vereinbarung zur Regelung der vollständigen und geregelten Informationsübermittlung. Die Intersero GmbH legte dar, dass man von der Biotest GmbH eine Zulassungsdublette für das Präparat „Haemoctin SDH“ erworben habe und dieses unter der Handelsbezeichnung „Faktor VIII SDH Intersero“ vertreibe, wobei die Biotest GmbH als Lohnhersteller für die Intersero GmbH fungiere. Da die Intersero GmbH demnach keine eigenen Studien durchgeführt hat und sich in allen zulassungsrelevanten Fragestellungen auf die Datenlage der Biotest GmbH beruft, wurde von der Unterzeichnung einer separaten Vereinbarung abgesehen. Die Octapharma GmbH unterschrieb die Vereinbarung nicht.

Tabelle 7 bis Tabelle 10 dokumentieren die Studien, die aus den Herstellerunterlagen als relevant für die Evidenzkartierung identifiziert wurden. Die Darstellung folgt der alphabetischen Reihenfolge der Herstellernamen.

Baxter Deutschland GmbH

Insgesamt wurde eine Studie als relevant eingestuft.

Tabelle 7: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Baxter Deutschland GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
060201 (Valentino 2012 HA)	vollständiger Studienbericht [60]

Bayer Vital GmbH

Insgesamt wurden 2 Studien als relevant eingestuft.

Tabelle 8: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Bayer Vital GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
JOS	vollständiger Studienbericht [61]
SPINART	unvollständiger Studienbericht (Interimsbericht zur Auswertung des primären Endpunkts) [62] vollständiger Studienbericht [63]

Biotest GmbH

Aus den übermittelten Unterlagen wurde keine relevante Studie des Herstellers Biotest GmbH für den vorliegenden Bericht identifiziert.

CSL Behring GmbH

Insgesamt wurde eine Studie als relevant eingestuft.

Tabelle 9: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens CSL Behring GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
BI 4.022 / 7I-301 HA-A (Beriate-P-Studie)	vollständiger Studienbericht [64]

Grifols Deutschland GmbH

Aus den übermittelten Unterlagen wurde keine relevante Studie des Herstellers Grifols Deutschland GmbH für den vorliegenden Bericht identifiziert.

LFB GmbH

Aus den übermittelten Unterlagen wurde keine relevante Studie des Herstellers LFB GmbH für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Nordic Pharma GmbH

Aus den übermittelten Unterlagen wurde keine relevante Studie des Herstellers Nordic Pharma GmbH für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Novo Nordisk Pharma GmbH

Aus den übermittelten Unterlagen wurde keine relevante Studie des Herstellers Novo Nordisk Pharma GmbH für den vorliegenden Bericht identifiziert.

Pfizer Pharma GmbH

Insgesamt wurden 2 Studien als relevant eingestuft.

Tabelle 10: Dokumentation der Übermittlung von Unterlagen des Unternehmens Pfizer Pharma GmbH

Studie	Verfügbare Dokumente
3090A1-400-WW (Valentino 2014 HB)	vollständiger Studienbericht [65]
3082B2-313	unvollständiger Studienbericht [66] (Interimsbericht zu einer noch laufenden Studie)

Bei Studie 3082B2-313 handelt es sich um eine laufende Studie, welche im Rahmen der beschriebenen Suchschritte ausschließlich in den Studienregistern identifiziert wurde.

4.2.1.2.6 Zusätzliche Informationen zu relevanten Studien aus Autorenanfragen

Es wurde eine Autorenanfrage an den Autor der ESPRIT-Studie mit der Bitte um zusätzliche Studieninformationen gestellt. Auf diese Anfrage folgte keine Antwort.

An die Bayer Vital GmbH wurde eine Anfrage mit der Bitte um zusätzliche Studieninformationen zur JOS-Studie gestellt. Diese wurden nicht bereitgestellt.

4.2.1.3 Resultierender Studienpool

Die nachfolgende Abbildung 2 fasst die Ergebnisse der durchsuchten Quellen zusammen. Für jede Quelle wird die Anzahl der dort identifizierten Studien dargestellt, wie sie auch in den vorangegangenen Abschnitten beschrieben wurden. Zudem wird dargestellt, wie groß der daraus resultierende Studienpool für die Evidenzkartierung ist.

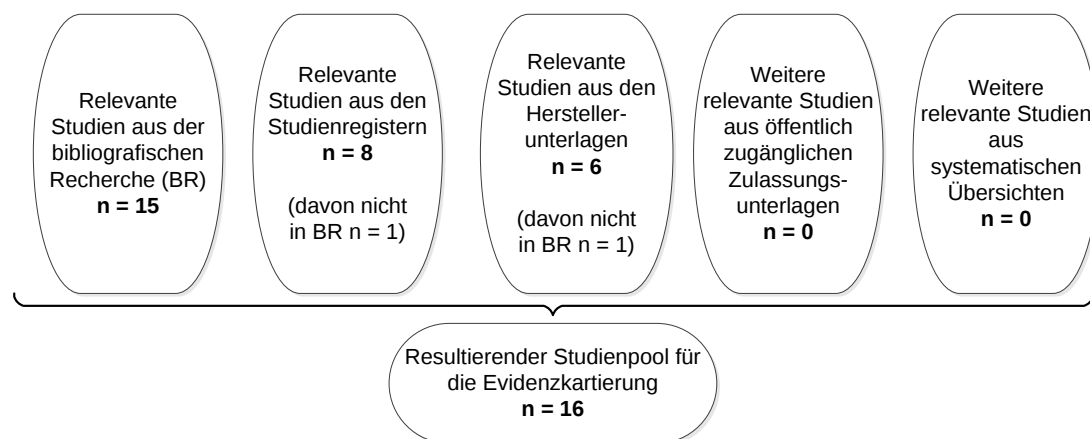


Abbildung 2: Übersicht über die Studien aus den verschiedenen Quellen der Informationsbeschaffung und daraus resultierender Studienpool (Studien können in mehreren Quellen identifiziert worden sein)

Durch die verschiedenen Suchschritte wurden insgesamt 16 Studien (23 Publikationen) identifiziert. Tabelle 11 stellt den Studienpool aus insgesamt 13 abgeschlossenen Studien, Tabelle 12 den Studienpool aus insgesamt 3 laufenden Studien dar. Die Darstellung erfolgt geordnet nach den untersuchten Therapievergleichen.

Insgesamt lassen sich die in den identifizierten Studien untersuchten Therapievergleiche 4 übergeordneten Themengebieten zuordnen:

- Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien (prophylaktische beziehungsweise anlassbezogene Behandlung)
- Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)
- Vergleich unterschiedlicher Faktorpräparate
- Vergleich unterschiedlicher Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten

Tabelle 11: Studienpool der Evidenzkartierung – abgeschlossene Studien

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Herstellerunterlagen	Ergebnisbericht aus Studienregistern
Unterschiedliche Therapiestrategien			
Prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII			
ESPRIT	Gringeri 2011 [67]	nein	nein
JOS	Manco-Johnson 2007 [68] Hacker 2007 [69]	ja [61]	nein
SPINART	Manco-Johnson 2013 [70] Manco-Johnson 2014 [71]	ja [62,63]	ja [22]
Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)			
Hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor IX			
3090A1-400-WW (Valentino 2014 HB)	Valentino 2014 [72] Shafer 2014 [73]	ja [65]	ja [28]
Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime			
Carlsson 1997	Carlsson 1997 [74]	nein	nein
Lindvall 2012	Lindvall 2012 [75]	nein	nein
060201 (Valentino 2012 HA)	Valentino 2012 [7]	ja [60]	ja [25]
Unterschiedliche Faktorpräparate			
Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem vs. Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad			
Allain 1987	Allain 1987 [76]	nein	nein
BI 4.022 / 7I-301 HA-A (Beriate-P-Studie)	Gringeri 1994 [77] Mannucci 1992 [78]	ja [64]	nein
Hemofil-M-Studie	de Biasi 1991 [79] Rocino 1994 [80]	nein	nein
Monoclote-P – Hemofil-M Studie	Seremetis 1993 [81] Seremetis 1993 [82] Seremetis 1994 [83]	nein	nein
Peerlinck 1993	Peerlinck 1993 [84]	nein	nein
Unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten			
Hochdosiertes vs. niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren			
International Immune Tolerance Studie	Hay 2012 [85]	nein	nein

Tabelle 12: Studienpool der Evidenzkartierung – laufende Studien

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Herstellerunterlagen	Sonstige Dokumente
Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)			
hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor VIII			
3082B2-313	nein	ja [66]	nein
Unterschiedliche Faktorpräparate			
Rekombinantes vs. plasmatisches Faktor-VIII-Präparat			
SIPPET	Berntorp 2012 [86] Mannucci 2007 [87]	nein	nein
Unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten			
Faktor VIII vs. Faktor VIII / Von-Willebrand-Faktor-Komplex zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit Inhibitoren			
RESIST naive	Gringeri 2007 [88]	nein	Studienprotokoll [17]

Zulassung eines weiteren rekombinanten Faktor-VIII-Präparates – Simoctocog alfa:

Nach Abschluss der Informationsbeschaffung wurde zum 15.11.2014 mit Simoctocog alfa ein weiteres rekombinantes Blutgerinnungsfaktor-VIII-Präparat auf dem deutschen Markt eingeführt, das dementsprechend bei der Informationsbeschaffung noch nicht berücksichtigt werden konnte. In dem vom Hersteller vorgelegten Dossier zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Simoctocog alfa, das alle Studien des Herstellers darstellt, wurde keine Studie identifiziert, die den in Abschnitt 4.1.1 beschriebenen Kriterien für einen Einschluss in die vorliegende Untersuchung entsprach [89,90]. Damit hat diese zwischenzeitliche Neueinführung keinen Einfluss auf die Vollständigkeit des Studienpools.

4.2.2 Charakteristika der eingeschlossenen Studien

Nachfolgend sind die Charakteristika der eingeschlossenen Studien (Studiendesign, Studiendauer, Ort und Zeitraum der Rekrutierung, Zahl der eingeschlossenen Patienten, primäre Zielgrößen) in Tabellenform dargestellt. Gemäß den vorliegenden Studienbeschreibungen handelte es sich bei allen 16 identifizierten Studien um RCTs, keine der Studien wurde als CCT beschrieben.

Die Studien sind jeweils dem untersuchten Therapievergleich zugeordnet und in entsprechenden Tabellen aufgeführt: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Tabelle 13), hochfrequente versus niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor IX (Tabelle 14), Standardprophylaxe versus alternatives prophylaktisches Therapieregime (Tabelle 15), Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem Reinheitsgrad versus Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad (Tabelle 16) sowie hochdosiertes versus niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime zur Induktion einer Immuntoleranz bei

Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren (Tabelle 17). Derzeit noch nicht abgeschlossene Studien sind gesondert in Tabelle 18 aufgeführt.

Unterschiedliche Therapiestrategien

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
ESPRIT	RCT, offen, parallel	Kinder zwischen 1–7 Jahre alt mit schwerer Hämophilie A ohne messbare Inhibitoren gegen Faktor VIII bei Studieneinschluss, Faktor-VIII-Restaktivität < 1 %	Prophylaktische Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) 25 IE/kg ^a i. v., 3-mal wöchentlich (N = 23) Anlassbezogene Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) ≥ 25 IE/kg i. v. alle 12–24 Stunden bis zur kompletten klinischen Blutstillung (N = 22)	10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten	12 Zentren in Italien 12/1996–12/1999 (Rekrutierung)	klinisch relevante Blutungen ^b Gelenkschäden ^c

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
JOS	RCT, offen, parallel	männliche Kleinkinder < 30 Monate alt, mit schwerer Hämophilie-A ▪ Faktor-VIII-Aktivität $\leq 2\%$ in der Vorgeschichte ▪ ≤ 2 Blutungen in einem Indexgelenk^e ▪ normaler radiologischer Gelenkstatus bei Studieneinschluss, sowie normale Gelenkfunktion ▪ keine messbaren Inhibitoren gegen Faktor VIII ▪ normale Thrombozytenzahl	Prophylaktische Behandlung: Rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) 25 IE/kg i. v., alle 2 Tage (N = 32) ^d Anlassbezogene Behandlung: Rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) Initialdosis 40 IE/kg i. v. unmittelbar nach Auftreten einer Blutung, weitere 20 IE/kg i. v. 24 beziehungsweise 72 Stunden nach Beginn der Blutung, dann bei Bedarf 20 IE/kg alle 2 Tage bis zu 4 Wochen (N = 33)	Behandlung: bis zum Alter von 6 Jahren ± 3 Monate	14 Zentren in den USA 08/1996–04/2005	Anteil der Patienten ohne Index-Gelenkschäden nach 6 Jahren ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
SPINART	RCT, offen, parallel	männliche Erwachsene und Jugendliche 12–50 Jahre alt (in Bulgarien und Rumänien 18–50 Jahre) mit schwerer Hämophilie A ▪ Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität ≤ 1 % ▪ Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität 1–2 % bei klinisch schwerer Blutungsneigung und einem max. Anteil von 10 % an der Gesamtpopulation (n = 8) ▪ Vorbehandlung mit einem Faktor-VIII-Präparat ≥ 150 Expositionstage ▪ Vorbehandlung im Rahmen einer prophylaktischen Therapie ≤ 12 aufeinanderfolgenden Monaten innerhalb der vergangenen 5 Jahre ▪ kein nachweisbarer Inhibitor gegen Faktor VIII bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte ▪ 6–24 dokumentierte Blutungen oder blutungsbedingte Behandlungen innerhalb der vergangenen 6 Monate	Prophylaktische Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) 25 IE/kg⁸ i. v., 3-mal wöchentlich (N = 42) Anlassbezogene Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) i. v., nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Produktinformation (N = 42)	Screening: 6 Wochen Behandlung: 3 Jahre	31 Zentren in Argentinien, Bulgarien, Rumänien und den USA 03/2008–11/2013 Stichtag für die Interimsanalyse Blutungshäufigkeit: 27.09.2011	Blutungshäufigkeit während des ersten Behandlungsjahres

(Fortsetzung)

Tabelle 13: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: individuelle Dosisanpassung nach Maßgabe des Prüfarztes möglich aufgrund häufig auftretender Blutungsepisoden im Studienverlauf sowie pharmakokinetischer Parameter

b: klinisch relevante Blutungen, definiert als Blutungsereignisse welche eine Intervention mit Faktor VIII erfordern

c: radiologische Veränderung von Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk

d: *Bei Patienten mit wiederkehrenden Blutungsepisoden bestand die Möglichkeit einer dauerhaften Dosiserhöhung auf 30 IE/kg beziehungsweise 35 IE/kg bis zum Studienende*

e: *Indexgelenke umfassten Knie, Ellenbogen und Sprunggelenke*

f: radiologische Veränderung von Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk, bestimmt durch Aufnahmen auf Röntgenfilm sowie Magnetresonanztomografie

g: Bei Patienten mit ≥ 12 jährlichen Blutungsepisoden bestand die Möglichkeit einer Dosiserhöhung bis 30 IE/kg nach einem Jahr, beziehungsweise 35 IE/kg nach 2 Jahren.

IE: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; max.: maximal; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit schwerer Hämophilie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)

Tabelle 14: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: hochfrequente versus niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor IX

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
3090A1-400-WW (Valentino 2014 HB)	RCT, offen, Cross-over	Erwachsene und Kinder im Alter 6–65 Jahre, mit mittelschwerer beziehungsweise schwerer Hämophilie B ▪ Faktor-IX-Restaktivität bei Studieneinschluss $\leq 2\%$ ▪ ≥ 12 dokumentierte Blutungsepisoden innerhalb von 12 Monaten vor dem Screening, davon ≥ 6 Gelenkblutungen	prophylaktische Behandlung mit rekombinantem Faktor IX (Nonacog alfa) 50 IE/kg, i. v., 2-mal wöchentlich prophylaktische Behandlung mit rekombinantem Faktor IX (Nonacog alfa) 100 IE/kg, i. v., 1-mal wöchentlich Randomisierte Gesamtpopulation ^a : (N = 47) <i>Patienten mit Faktor-IX-Restaktivität $\leq 2\%$ bei Studieneinschluss (n = 39)</i>	Screening: 3 Wochen Phase I: anlassbezogene Behandlung aller eingeschlossener Patienten für 16 Wochen, danach Randomisierung Phase II: prophylaktische Behandlung entsprechend der randomisierten Intervention für 16 Wochen Phase III (Auswaschphase): anlassbezogene Behandlung für 8 Wochen Phase IV: Cross-over zur alternativen Intervention für 16 Wochen	18 Zentren in den USA, Kanada und Europa 05/2007–10/2010	jährliche Blutungsrate (<i>primärer Vergleich: anlassbezogene versus prophylaktische Behandlung, sekundärer Vergleich: zwischen den 2 prophylaktischen Behandlungen</i>)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: 50 Patienten wurden in der Phase I eingeschlossen und behandelt. Davon sind 3 Patienten nicht randomisiert worden. HB: Hämophilie B; IE: internationale Einheiten; i. v.: intravenös; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit schwerer Hämophilie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Standardprophylaxe versus alternatives prophylaktisches Therapieregime

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
Carlsson 1997	RCT, Cross-over, Verblindung: k. A.	Kinder ≥ 8 Jahre und Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne Inhibitoren - Bei Studieneinschluss vorbehandelt mit einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII - Faktor-VIII-Restaktivität bei Studieneinschluss $< 1\%$	Behandlung A: Standardprophylaxe: Faktor VIII (rekombinant oder plasmatisch) 25–40 IE/kg i. v., 3-mal wöchentlich Behandlung B: Prophylaxe mit einem patientenindividuell adjustierten Dosierungsregime auf Basis pharmakokinetischer Parameter mit Faktor VIII (rekombinant oder plasmatisch) i. v., alle 2 Tage Gesamtpopulation: (N = 21)	Behandlung: 12 Monate (jeweils 6 Monate pro Behandlung)	1 Zentrum in Malmö, Schweden Zeitraum: k. A.	Zahl der Blutungen Verbrauch von Faktor VIII

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Standardprophylaxe versus alternatives prophylaktisches Therapieregime (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
Lindvall 2012	RCT, Cross-over, Verblindung: k. A.	Kinder ≥ 2 Jahre und Erwachsene mit mittelschwerer beziehungsweise schwerer Hämophilie A oder B ▪ Laufende prophylaktische Behandlung mit einem Faktorpräparat bei Studieneinschluss ▪ kein dokumentierter Inhibitor in der Vorgeschichte	Behandlung A: Standardprophylaxe mit Faktor VIII oder IX, i. v. Behandlung B: Prophylaxe mit einem patientenindividuell adjustierten Dosierungsregime auf Basis pharmakokinetischer Parameter mit Faktor VIII oder Faktor IX, i. v., tägliche Applikation Gesamtpopulation: (N = 13) Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B (Faktor-VIII-beziehungsweise Faktor-IX-Restaktivität bei Studieneinschluss $< 1\%$) ^a : (n = 12)	Behandlung: 24 Monate (jeweils 12 Monate pro Behandlung)	1 Zentrum in Malmö, Schweden 02/2006–07/2009	Zahl der Blutungen Verbrauch von Faktor VIII

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Standardprophylaxe versus alternatives prophylaktisches Therapieregime (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
060201 (Valentino 2012 HA)	RCT, offen, parallel	Erwachsene und Kinder 7-65 Jahre alt mit mittelschwerer beziehungsweise schwerer Hämophilie A ▪ Faktor-VIII-Restaktivität bei Studieneinschluss $\leq 2\%$ ▪ anlassbezogene Vorbehandlung mit einem Faktor-VIII-Präparat ≥ 12 Monate vor Studieneinschluss ▪ Vorbehandlung mit Faktor VIII ≥ 150 Expositionstage ▪ ≥ 8 dokumentierte Gelenkblutungen im Zeitraum von 12 Monaten vor Studieneinschluss ▪ HIV-negativ oder HIV-positiv mit $CD4 \geq 400$	Randomisierte Behandlungsphase: Standardprophylaxe: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) 25–40 IE/kg, alle 2 Tage (N = 33) ^b Prophylaxe mit einem patientenindividuell adjustierten Dosierungsregime auf Basis pharmakokinetischer Parameter mit rekombinantem Faktor VIII (Octocog alfa) 20–80 IE/kg, i. v., alle 3 Tage (N = 34) Patienten mit schwerer Hämophilie A ^c : Standardprophylaxe: (n = 31) ^d Prophylaxe mit einem patientenindividuell adjustierten Dosierungsregime: (n = 28)	Auswaschphase: 3 Tage, danach pharmakokinetische Evaluation Anlassbezogene Behandlung aller eingeschlossenen Patienten: 6 Monate Randomisierte Behandlungsphase: 12 Monate	30 Zentren in Europa und den USA 01/2006–06/2010	jährliche Blutungsrate

(Fortsetzung)

Tabelle 15: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Standardprophylaxe versus alternatives prophylaktisches Therapieregime (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: genaue Anzahl von Patienten mit Hämophilie B unbekannt

b: *1 Patient wurde zu diesem Arm randomisiert, ist aber vor Anfang der prophylaktischen Behandlung verloren gegangen (lost to Follow-up).* In der Vollpublikation sind 32 Patienten angegeben.

c: *Patienten mit einer Faktor-VIII-Restaktivität < 1 % bei Studieneinschluss: Standardprophylaxe n = 24, Prophylaxe mit einem patientenindividuell adjustierten Dosierungsregime n = 24*

d: n = 30 in der Vollpublikation

i. v.: intravenös; HA: Hämophilie A; IE: internationale Einheiten; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Patienten mit schwerer Hämophilie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs: versus

Unterschiedliche Faktorpräparate

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem Reinheitsgrad versus Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
Allain 1987	RCT, parallel, Verblindung: k. A.	Patienten ^a mit schwerer Hämophilie A und Immundefizienz Verhältnis von CD4-Lymphozytenzahl zu CD8-Lymphozytenzahl < 1,0 bei Studieneinschluss	plasmatisches Faktor-VIII-Präparat niedriger spezifischer Aktivität (0,6 IE/mg Protein), wärmebehandelt, i. v. (N = 13) plasmatisches Faktor-VIII-Präparat niedriger spezifischer Aktivität (0,9 IE/mg Protein), wärmebehandelt, i. v. (N = 11) plasmatisches Faktor-VIII-Präparat hoher spezifischer Aktivität (2 IE/mg Protein), wärmebehandelt, i. v. (N = 12) plasmatisches Faktor-VIII-Präparat hoher spezifischer Aktivität (3,6 IE/mg Protein), wärmebehandelt, i. v. (N = 10)	Behandlung: 1 Jahr	Frankreich, Anzahl Zentren: k. A. 04/1984–10/1984 (Rekrutierung)	Änderung der Immunparameter

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem Reinheitsgrad versus Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
BI 4.022 / 71-301 HA-A (Beriate-P Studie)	RCT, <i>offen</i> , parallel	Jugendliche ab 14 ^b Jahre und Erwachsene mit Hämophilie A ▪ Vorbehandlung mit Faktor VIII > 400 IE/kg/Jahr in den letzten 3 Jahren vor Studieneinschluss^c ▪ HIV-positiv, asymptomatisch ▪ <i>keine Behandlung mit antiretroviralen- oder immunmodulatorischen Arzneimitteln</i> ▪ HIV--p24-Antigen negativ ▪ CD4-Lymphozytenzahl 300–600/μl	plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit niedriger spezifischer Aktivität (1-2 IE/mg Protein), wärmebehandelt, i. v. (N = 17)^d plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit hoher spezifischer Aktivität (3,3–3,8 IE/mg Protein), wärmebehandelt, i. v. (N = 15)^{d,e} Patienten mit Faktor-VIII-Restaktivität bei Studieneinschluss < 1 %: Faktor-VIII-Präparat mit niedriger spezifischer Aktivität (n = 16) Faktor-VIII-Präparat mit hoher spezifischer Aktivität (n = 13)	Behandlung: 15–24 Monate	5 Zentren in Italien 07/1988 – 12/1990	Änderung der CD4-Lymphozytenzahl

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem Reinheitsgrad versus Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
Hemofil-M Studie	RCT, parallel Verblindung: k. A.	Patienten mit schwerer Hämophilie A und asymptomatischer HIV-Infektion ▪ CD4-Lymphozytenzahl 300–600/μl ▪ Hepatitis B Oberflächenantigen negativ ▪ HIV-p24-Antigen negativ ▪ keine Vorbehandlung mit antiretroviralen oder immunmodulatorischen Arzneimitteln ▪ Vorbehandlung mit Faktor-VIII-Präparat mittleren Reinheitsgrads (≥ 500 IE/kg/Jahr im Durchschnitt in den letzten 3 Jahren vor Studieneinschluss)	plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit mittlerem Reinheitsgrad (spezifische Aktivität 1–2 IE/mg Protein), i. v. (N = 10) plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit hohem Reinheitsgrad (spezifische Aktivität 2000–3000 IE/mg Protein), i. v. (N = 10)	Screening: 12 Wochen vor Studienanfang Behandlung: 96 Wochen	1 Zentrum in Italien Zeitraum: k. A.	Änderung der CD4-Lymphozytenzahl

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem Reinheitsgrad versus Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
Monoclate-P – Hemofil-M Studie	RCT, offen, parallel	Kinder ≥ 8 Jahre und Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ohne messbare Inhibitoren und einer nichtsymptomatischen HIV-Infektion ▪ CD4-Lymphozytenzahl 100-600/μl ▪ Hepatitis B Oberflächenantigen negativ ▪ keine Vorbehandlung mit antiretroviralen oder immunmodulatorischen Arzneimitteln ▪ Vorbehandlung mit Faktor-VIII-Präparat mittlerem Reinheitsgrad (> 500 IE/kg/Jahr)	plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit mittlerem Reinheitsgrad (spezifische Aktivität ≤ 50 IE/mg Protein), i. v. (N = 30) plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit hohem Reinheitsgrad (spezifische Aktivität > 2000 IE/mg Protein), i. v. (N = 30)	Behandlung: 3 Jahre	6 Zentren in den USA 01/1988–01/1989 (Rekrutierung)	Zeit bis zur AIDS-definierten Erkrankung ^f

(Fortsetzung)

Tabelle 16: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem Reinheitsgrad versus Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
Peerlinck 1993	RCT, parallel, Verblindung: k. A.	Patienten mit Hämophilie A	plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit mittlerem Reinheitsgrad (spezifische Aktivität 1,5 IE/mg Protein), wärmebehandelt, i. v. (N = 109) Plasmatisches Faktor-VIII-Präparat mit hohem Reinheitsgrad (spezifische Aktivität 200 IE/mg Protein), i. v. (N = 109) Patienten mit Faktor-VIII-Restaktivität bei Studieneinschluss < 1 %: Faktor-VIII-Präparat mit mittlerem Reinheitsgrad (n = 50) Faktor-VIII-Präparat mit hohem Reinheitsgrad (n = 61)	Behandlung: 18 Monate	1 Zentrum in Belgien 05/1990–10/1991	Faktor-VIII-Inhibitoren Inzidenzrate
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von 5-47 Jahren b: laut Publikation Jugendliche ab 12 Jahre, Unstimmigkeit mit Angaben im Studienbericht c: laut Angaben in der Publikation kein Einschluss von Patienten mit einem Faktor-VIII-Verbrauch von < 25.000 IE/kg/Jahr während der Vorbehandlung d: laut Angaben im Studienbericht wurden ausschließlich Patienten mit schwerer Hämophilie A eingeschlossen e: 1 Patient wurde zu diesem Arm randomisiert, ist aber vor Anfang der Behandlung verloren gegangen (lost to Follow-up). In der Vollpublikation sind 16 Patienten angegeben. f: bestätigt aufgrund einer Verminderung der CD4-Lymphozytenzahl < 200/µl an aufeinanderfolgenden Messungen CD4: cluster of differentiation 4; CD8: cluster of differentiation 8; HIV: humanes Immundefizienzvirus; IE: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; k. A.: keine Angaben; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit schwerer Hämophilie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie						

Unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten

Tabelle 17: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: hochdosiertes versus niedrigdosiertes Faktor-VIII-Therapieregime zur Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
International Immune Tolerance Studie	RCT, parallel, bewerter-verblindet	Kinder unter 8 Jahre mit schwerer Hämophilie A ▪ Inhibitor gegen Faktor VIII mit einem Titer ≥ 5 BE/ml und ≤ 200 BE/ml in der Vorgeschichte ▪ Inhibitortiter ≤ 10 BE/ml vor der Randomisierung ▪ Rückgang des Inhibitortiters auf < 10 BE/ml in einem Zeitraum von < 12 Monaten (ab 2006 in einem Zeitraum < 24 Monate)	Hochdosisregime: Faktor VIII (rekombinant oder plasmatisch) 200 IE/kg/Tag i. v. (N = 57) Niedrigdosisregime: Faktor VIII (rekombinant oder plasmatisch) 50 IE/kg, i. v., 3-mal wöchentlich (N = 58)	Screening: bis Inhibitortiter < 10 BE/ml Behandlung: bis zum Erreichen einer nachgewiesenen Immuntoleranz gegenüber Faktor VIII, (mindestens 9 Monate und maximal 33 Monate) Nachbeobachtung: 12 Monate nach Wechsel zu einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII bei Patienten, die während der Studienbehandlung eine nachgewiesene Immuntoleranz gegenüber Faktor VIII erreicht haben	70 Zentren in 17 Ländern 07/2002–11/2009	(Zeit bis) Immuntoleranz gegenüber Faktor VIII
BE: Bethesda-Einheiten; IE: Internationale Einheit; i. v.: intravenös; N: Anzahl randomisierter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs: versus						

Laufende Studien

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: laufende Studien

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)						
Hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe mit Faktor VIII						
3082B2-313	RCT, Cross-over, offen	männliche Kinder < 6 Jahre mit mittelschwerer beziehungsweise schwerer Hämophilie A ▪ Faktor-VIII-Restaktivität $\leq 2\%$ ▪ vorbehandelt mit Faktor VIII ≥ 20 Expositionstage ▪ keine Inhibitoren beim Studieneinschluss	Randomisierte Behandlungsphase: Prophylaxevariante A: rekombinanter Faktor VIII (Moroctocog alfa) 45 ± 5 IE/kg, i. v 2-mal wöchentlich Prophylaxevariante B: rekombinanter Faktor VIII (Moroctocog alfa) 25 ± 5 IE/kg, i. v alle 2 Tage Geplante Fallzahl: N = 48 (24 pro Behandlung)	Screeningphase: 35 Tage Randomisierte Behandlungsphase: 24 Monate (jeweils 12 Monate pro Therapiesequenz) Nachbeobachtung: mindestens 28 Tage	27 Zentren in Nordamerika, Südamerika, Europa, Asien und Ozeanien 12/2007– voraussichtlich 02/2016	jährliche Blutungsrate
Unterschiedliche Faktorpräparate						
Rekombinantes vs. plasmatisches Faktor-VIII-Präparat						
SIPPET	RCT, parallel, offen	männliche Kinder < 6 Jahre mit schwerer Hämophilie A ▪ Faktor-VIII-Restaktivität < 1% ▪ nicht oder minimal vorbehandelt mit Blutkomponenten über maximal 5 Expositionstage ▪ keine Inhibitoren beim Studieneinschluss	rekombinantes Faktor-VIII-Präparat maximal 50 IE/kg 2- bis 3-mal wöchentlich oder anlassbezogen, i. v. plasmatisches Faktor-VIII/vWF-Komplexkonzentrat maximal 50 IE/kg 2- bis 3-mal wöchentlich oder anlassbezogen, i. v. Geplante Fallzahl: N = 230 (115 Patienten pro Behandlungsarm)	Behandlung: bis zur nachgewiesenen Entwicklung eines Inhibitors gegenüber Faktor VIII oder einer Gesamtbehandlungs-dauer von 50 Expositionstagen, oder 3 Jahre nach Studieneinschluss	mehrere Zentren in Europa, Afrika, Asien und Amerika 11/2009– voraussichtlich 11/2014	Anteil Patienten mit Inhibitorentwicklung gegen Faktor VIII nach 50 Expositionstagen

(Fortsetzung)

Tabelle 18: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT: laufende Studien (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt
unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten						
Faktor VIII vs. Faktor VIII / Von-Willebrand-Faktor-Komplex zur Induktion einer Immuntoleranz bei Patienten mit einem Inhibitor						
RESIST naive	RCT, parallel, offen	Kinder und Erwachsene mit schwerer Hämophilie A ▪ hohes Ansprechen auf Faktor VIII (> 5 BE) ▪ Faktor-VIII-Restaktivität < 1 % ▪ therapienaiv bezüglich einer Immuntoleranzinduktion Vorliegen mindestens eines der folgenden schlechten Prognosekriterien für eine Immuntoleranzinduktion: ▪ Alter > 6 Jahre ▪ maximaler Inhibortiter > 200 BE/ml in der Vorgeschichte ▪ Inhibortiter > 10 BE/ml bei Beginn ITI ▪ > 2 Jahre von Entwicklung des Inhibitors bis ITI	Faktor-VIII / vWF-Komplexkonzentrat 200 IE/kg/Tag i. v. Faktor-VIII-Konzentrat ohne vWF 200 IE/kg/Tag i. v. Geplante Fallzahl: N = 148 (74 Patienten pro Behandlungsarm)	Behandlung: bis zum Erreichen einer nachgewiesenen Immuntoleranz gegenüber Faktor VIII (min. 9 und max. 33 Monate)	mehrere Zentren in den USA und Italien 06/2009– voraussichtlich 06/2020	Anteil von Patienten mit erfolgreicher ITI innerhalb einer Zeitperiode von 33 Monaten
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> BE: Bethesda-Einheiten; IE: Internationale Einheiten; ITI: Immuntoleranzinduktion; i. v.: intravenös; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: relevante Teilpopulation; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs: versus; vWF: Von-Willebrand-Faktor						

4.2.3 Zusammenfassung

Die Informationsbeschaffung hinsichtlich kontrollierter Studien in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten identifizierte insgesamt 13 abgeschlossene und 3 noch laufende Langzeitstudien. Die Intervention umfasste jeweils eine Therapie mit einem Faktorpräparat (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B) und die Vergleichsbehandlung jeweils eine alternative Therapie mit einem Faktorpräparat wie zum Beispiel ein anderes Präparat, eine andere Dosierung, ein anderes Therapieregime beziehungsweise eine andere Therapiestrategie. Die in den identifizierten Studien untersuchten Therapievergleiche ließen sich insgesamt 4 übergeordneten Themengebieten zuordnen:

- Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien (prophylaktische beziehungsweise anlassbezogene Behandlung)
- Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)
- Vergleich unterschiedlicher Faktorpräparate
- Vergleich unterschiedlicher Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten

Dabei fand sich zu jedem der übergeordneten Themengebiete mindestens eine randomisierte kontrollierte Studie. Die nachfolgende Tabelle 19 zeigt nach Altersgruppen differenziert, wie viele Studien je Themengebiet und Erkrankungssubtyp identifiziert wurden.

Tabelle 19: Identifizierte Evidenz je Therapievergleich und Erkrankungssubtyp, differenziert nach Altersgruppen

Übergeordnetes Themengebiet / Therapievergleich Erkrankungssubtyp / Altersgruppe ^a		unterschied- liche Therapie- strategien	unterschiedliche prophylaktische Therapieregime (Dosierung beziehungsweise Applikationsfrequenz)		unterschiedliche Faktorpräparate		unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
		prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung	hochfrequente vs. niedrigfrequente Standardprophylaxe	Standardprophylaxe vs. alternatives prophylaktisches Therapieregime	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- Therapieregime
Hämophilie A	Kinder	2	(1)	3	4	(1)	(1)	1
	Jugendliche und Erwachsene	1	-	3	5	-	(1)	-
Hämophilie B	Kinder	-	1	1	-	-	-	-
	Jugendliche und Erwachsene	-	1	1	-	-	-	-

a: Studien, die Kinder und Erwachsenen eingeschlossen haben oder für die keine Angaben zum Alter vorlagen, wurden beiden Altersgruppen zugeordnet. In 2 Studien wurden Jugendliche und Erwachsene eingeschlossen. In einer Studie (BI 4.022 / 7I-301 HA-A [Beriate-P Studie]) wurden Jugendliche ab 14 Jahre eingeschlossen. Diese Studie wurde daher ausschließlich der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet. In einer weiteren Studie (SPINART) konnten gemäß Einschlusskriterien Jugendliche ab 12 Jahre eingeschlossen werden, tatsächlich war aber der jüngste eingeschlossene Patient 15 Jahre alt. Daher wird auch diese Studie der Altersgruppe Jugendliche und Erwachsene zugeordnet.

Die Felder enthalten jeweils die Anzahl der Studien, die zu dem jeweiligen Therapievergleich für den betrachteten Erkrankungssubtyp beziehungsweise die betrachtete Altersgruppe vorliegen (Anzahl laufender Studien in Klammern)

Auch wenn zu jedem der übergeordneten Themengebiete mindestens eine Studie vorlag, so galt dies nicht auf der Ebene der beiden Erkrankungssubtypen. Für Hämophilie A konnte in jedem Themengebiet mindestens eine Studie identifiziert werden. Für Hämophilie B konnten insgesamt nur 2 Studien zum Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime identifiziert werden. Für den Vergleich plasmatischer mit rekombinanten Faktorpräparaten liegt derzeit keine Evidenz vor, zu dieser Fragestellung wurde lediglich eine laufende Studie identifiziert.

Bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen von Kindern beziehungsweise Jugendlichen und Erwachsenen ergab sich insgesamt über alle Themengebiete hinweg eine nahezu ausgeglichene Verteilung der identifizierten Studien.

4.3 Diskussion

Der vorliegende Rapid Report zeigt, dass in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie mit Faktorpräparaten Evidenz auf Basis prospektiver, direkt vergleichender Studien für verschiedene Fragestellungen vorliegt. Für den Vergleich unterschiedlicher Therapiestrategien, unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime sowie unterschiedlicher Faktorpräparate wurde jeweils die größte Anzahl von Einzelstudien identifiziert.

Unterschiedliche Therapiestrategien

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

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.

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].

Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten

Insgesamt 2 Langzeitstudien, davon eine zum momentanen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossene Studie, untersuchen unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten. Dabei ist zu berücksichtigen, dass eine Behandlung mit Faktorpräparaten nur eine von mehreren zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Therapie von Patienten mit Hemmkörpern darstellt. Eine umfassende Darstellung der verschiedenen Therapieoptionen bei Patienten mit Hemmkörpern ist nicht Bestandteil der Fragestellung dieses Berichts.

Krankheitssubtypen

Auf der Ebene der beiden Krankheitssubtypen (Hämophilie A und B) ergibt sich ein sehr heterogenes Bild in Bezug auf den Umfang der identifizierten Evidenzlage. 15 von 16 abgeschlossenen beziehungsweise noch laufenden Studien wurden bei Patienten mit Hämophilie A durchgeführt, hingegen nur 2 Studien bei Patienten mit Hämophilie B. Dies ist auch nicht unbedingt erstaunlich, da die Hämophilie A im Vergleich zur Hämophilie B die deutlich häufigere Krankheitsentität darstellt. Dennoch bedeutet dies, dass zur Hämophilie B für viele Fragestellungen keine Daten vorliegen.

4.4 Fazit aus Teilfragestellung 1

Die Informationsbeschaffung hinsichtlich kontrollierter Studien in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten identifizierte insgesamt 13 abgeschlossene und 3 noch laufende Langzeitstudien, in denen zum Teil unterschiedliche Fragestellungen untersucht wurden. 15 der 16 Studien wurden bei Patienten mit Hämophilie A durchgeführt, hingegen untersuchten nur 2 Studien Patienten mit Hämophilie B (Vergleich unterschiedlicher prophylaktischer Therapieregime). Insgesamt bedeutet dies, dass zur Hämophilie B für viele Fragestellungen keine Daten vorliegen.

Bezogen auf die unterschiedlichen Altersgruppen von Kindern beziehungsweise Jugendlichen und Erwachsenen ergab sich insgesamt über alle Themengebiete hinweg eine nahezu ausgeglichene Verteilung der identifizierten Studien. Dabei wurde in aktuellen systematischen Übersichten das Fehlen randomisierter kontrollierter Studien zu Fragen der Therapiestrategie (insbesondere bei Erwachsenen) wie auch der konkreten Umsetzung prophylaktischer Regime und der Wahl zwischen plasmatischen oder rekombinanten Präparaten kritisiert. Für einzelne Fragestellungen liegen zwischenzeitlich Ergebnisse aus aktuellen Studien zu Therapiestrategien vor, die die Evidenzlücken teilweise füllen. Nach wie vor bleiben wichtige klinische Fragestellungen jedoch unbeantwortet.

Da für die Zulassung von Faktorpräparaten eine Durchführung von vergleichenden Langzeitstudien nicht erforderlich ist, bestehen für pharmazeutische Unternehmen offenbar kaum Anreize, kontrollierte langfristige Studien durchzuführen. Zusammenfassend zeigt das Ergebnis der vorliegenden Evidenzkartierung jedoch, dass auch bei vergleichsweise seltenen Erkrankungen wie der Hämophilie A oder B die Durchführung von RCTs grundsätzlich möglich ist.

4.5 Liste der eingeschlossenen Studien

Allain 1987

Allain JP, Frommel D, Bosser C, Gazengel C, Larrieu MJ, Sultan Y. The role of HIV infectivity and composition of factor VIII concentrates on the immunity of haemophiliacs positive for HIV antibodies. *Vox Sanguinis* 1987; 53(1): 37-43.

BI 4.022 / 7I-301 HA-A (Beriate-P Studie)

Behringwerke. Immunological status in HIV-positive haemophiliacs: study BI 4.022 / 7I-301 HA-A; clinical study report [unveröffentlicht]. 1996.

Gringeri A. Beriate-P study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S53-S54.

Mannucci PM, Gringeri A, De Biasi R, Baudo F, Morfini M, Ciavarella N. Immune status of asymptomatic HIV-infected hemophiliacs: randomized, prospective, two-year comparison of treatment with a high-purity or an intermediate-purity factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1992; 67(3): 310-313.

Carlsson 1997

Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lethagen S, Ljung R. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 1997; 3(2): 96-101.

ESPRIT

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.

Hemofil-M Studie

De Biasi R, Rocino A, Miraglia E, Mastrullo L, Quirino AA. The impact of a very high purity factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs: a randomized, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate. *Blood* 1991; 78(8): 1919-1922.

Rocino A, Biasi R. Hemofil-M study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S55-S57.

International Immune Tolerance Studie

Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6): 1335-1344.

JOS

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.

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535-544.

Mountain States Regional Hemophilia & Thrombosis Center. A randomized prospective study for the prevention of joint disease in children with Factor VIII deficiency [unveröffentlicht]. 2007.

Lindvall 2012

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.

Monoclote-P – Hemofil-M Studie

Seremetis S. Monoclote-P: Hemofil-M study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S45-S47.

Seremetis SV. Very-high-purity versus intermediate-purity factor VIII in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs: conclusions of a prospective 3-year study. *Semin Hematol* 1993; 30(4 Suppl 5): 10-13.

Seremetis SV, Aledort LM, Bergman GE, Bona R, Bray G, Brettler D et al. Three-year randomised study of high-purity or intermediate-purity factor VIII concentrates in symptom-free HIV-seropositive haemophiliacs: effects on immune status. *Lancet* 1993; 342(8873): 700-703.

Peerlinck 1993

Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermeylen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69(2): 115-118.

RESIST naïve

Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 5): 73-77.

Gringeri A, Negrier C, Ewing N, Hoots K, Kurth-Heisel M. International immune tolerance study: randomised study of first time immunotolerance induction in patients with severe type a haemophilia with inhibitor at high risk of failure; comparison of induction of immune tolerance with FVIII concentrates with or without von Willebrand factor; REScue Immunotolerance STudy In ITI-Naïve Patients; RES.I.ST.NAÏVE [online]. 04.05.2009 [Zugriff: 28.08.2014]. URL: http://www.itistudy-resist.com/docs/synopsis/english/Protocol_Naive_version%201.2.pdf.

SIPPET

Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Perez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 2): 15-23.

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.

SPINART

Bayer. Trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects compared to that of episodic treatment: study results [online]. In: *ClinicalTrials.gov*. 05.11.2014 [Zugriff: 04.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00623480>.

Bayer HealthCare. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compared to that of episodic treatment (SPINART): study 12800; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer HealthCare. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compared to that of episodic treatment (SPINART): study 12800; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

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.

060201 (Valentino 2012 HA)

Baxter Healthcare. Prophylaxis study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with hemophilia A: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386>.

Baxter Healthcare Corporation. Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (Advate rAHF-PFM): a phase 4 study comparing two prophylactic regimens in subjects with severe or moderately severe hemophilia A; study 060201; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.

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.

3082B2-313

Wyeth Pharmaceuticals. An open-label study to evaluate prophylaxis treatment, and to characterize the efficacy, safety, and pharmacokinetics of B-domain deleted recombinant factor VIII albumin free (moroctocog alfa [AF-CC]) in children with hemophilia A; study 3082B2-313-WW; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

3090A1-400-WW (Valentino 2014 HB)

Pfizer. Study comparing on-demand treatment with two prophylaxis regimens of BeneFIX In patients with severe hemophilia B: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.08.2011 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00364182>.

Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M. Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. *Haemophilia* 2014; 20(3): 349-353.

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.

Wyeth. A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with 2 prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX (BeneFIX) reformulated drug product (rFIX-R) in subjects with severe hemophilia B: study 3090a1-400-WW (B1821002); final report [unveröffentlicht]. 2011.

5 Teilfragestellung 2: Nutzenbewertung der prophylaktischen Behandlung gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten

5.1 Methoden

Die Nutzenbewertung der prophylaktischen Behandlung gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren wurde auf Basis der identifizierten Studien aus der Evidenzkartierung (Teilfragestellung 1) durchgeführt.

5.1.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

5.1.1.1 Population

Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Analyse entsprachen den Festlegungen in Abschnitt 4.1.1.1

5.1.1.2 Prüf- und Vergleichsintervention

Die zu prüfende Intervention war jeweils eine prophylaktische Therapie mit einem Faktorpräparat (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B).

Als Vergleichsbehandlung gilt jeweils eine anlassbezogene Therapie mit einem Faktorpräparat.

Die Anwendung der in den Studien eingesetzten Prüf- und Vergleichsinterventionen musste im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus erfolgen.

5.1.1.3 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Untersuchung wurden folgende patientenrelevante Endpunkte verwendet:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Schmerz
 - Gelenkfunktion
 - Blutungen
 - schwere Blutungen
 - lebensbedrohliche Blutungen
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUEs)
 - Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
 - spezifische unerwünschte Ereignisse
 - Hemmkörperbildung (insbesondere High-Responder)
 - Thromboembolien
 - Infektionen der Kathetereinstichstelle
 - katheterassoziierte Thrombosen

Subjektive Endpunkte (zum Beispiel gesundheitsbezogene Lebensqualität) wurden nur dann berücksichtigt, wenn sie mit validen Messinstrumenten (zum Beispiel Skalen) erfasst worden sind.

5.1.1.4 Studientypen

RCTs sind, sofern sie methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt wurden, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet. Sie liefern daher die zuverlässigsten Ergebnisse für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention.

War die auf RCTs basierende Datenlage nicht hinreichend, um den patientenrelevanten Nutzen der prophylaktischen- gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie mit Faktorpräparaten mit ausreichender Ergebnissicherheit schätzen zu können (zum Beispiel Nichtvorhandensein von RCTs, zu kleine Fallzahl, wenige Ereignisse [geringe Präzision], hohes Verzerrungspotenzial), sollten gegebenenfalls auch verfügbare eindeutig prospektive, jedoch nicht randomisierte Interventionsstudien mit zeitlich

parallelen Kontrollgruppen (CCTs) herangezogen werden, sofern das Problem einer möglichen Strukturungleichheit (unfairer Vergleich) der Behandlungsgruppen berücksichtigt wurde (adäquate (+) oder teilweise (o) Confounderkontrolle entsprechend der in Abschnitt 4.1.3 beschriebenen Bewertung). Dabei musste die Gruppenzuteilung aktiv nach einer vorab für die Studie geplanten Regel erfolgen und keine offensichtlich prognostisch relevanten Patientenmerkmale beinhalten. Solche Studien können zwar die Aussage von aggregierten Ergebnissen aus qualitativ belastbaren RCTs in der Regel nicht qualitativ ändern, diese aber gegebenenfalls bestärken.

Dieses für die Nutzenbewertung im Vergleich zur Evidenzkartierung strengere Vorgehen sollte dem Ziel dienen, die tatsächlichen Wirkungen der untersuchten Therapien und Interventionen so zuverlässig und unverzerrt wie möglich abzuschätzen.

5.1.1.5 Studiendauer

Entsprechend der Argumentation in Abschnitt 4.1.1.5 wurde eine Mindeststudiendauer von 6 Monaten für den Einschluss in die Analyse vorausgesetzt.

5.1.1.6 Sonstige Studiencharakteristika

Es sollten nur CCTs mit einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patienten eingeschlossen werden. Für RCTs wurde keine Mindestpatientenzahl festgelegt.

5.1.1.7 Einschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien erfüllten.

Tabelle 20: Übersicht der Kriterien für den Studieneinschluss

Einschlusskriterien	
E1	Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B (siehe Abschnitt 5.1.1.1)
E2	Prüfintervention: prophylaktische Substitution von Faktorpräparaten (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B, siehe auch Abschnitt 5.1.1.2)
E3	Vergleichsintervention: anlassbezogene Substitution von Faktorpräparaten (Faktor VIII bei Hämophilie A beziehungsweise Faktor IX bei Hämophilie B, siehe auch Abschnitt 5.1.1.2)
E4	Patientenrelevante Endpunkte wie in Abschnitt 5.1.1.3 formuliert
E5a	RCT (siehe Abschnitt 5.1.1.4)
E5b	Nicht randomisierte Interventionsstudie mit aktiver Gruppenzuteilung nach vorab geplanter Regel und zeitlich paralleler Kontrollgruppe (CCT, siehe Abschnitt 5.1.1.4) mit einer Mindestpatientenzahl von insgesamt 50 Patienten (siehe Abschnitt 5.1.1.4)
E6	Vollpublikation verfügbar ^a
E7	Behandlungsdauer ≥ 6 Monate ^b (siehe auch Abschnitt 5.1.1.5)
a: Als Vollpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studien, der den Kriterien des CONSORT-Statements [14] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht. b: Eine Mindestbehandlungsdauer von 6 Monaten wird für Studien vorausgesetzt, in denen eine Langzeitprophylaxe mit Faktorpräparaten untersucht wird.	

5.1.1.8 Einschluss von Studien, die die vorgenannten Kriterien nicht vollständig erfüllen

Die Kriterien für den Einschluss von Studien in die Analyse entsprachen den in Abschnitt 4.1.1.8 dargelegten Ausführungen.

5.1.2 Informationsbeschaffung

Im vorliegenden Rapid Report wurde auf die Ergebnisse der Informationsbeschaffung für Teilfragestellung 1 (siehe Abschnitt 4.1.2) zurückgegriffen. Dazu wurden die für Teilfragestellung 1 identifizierten Studien von 2 Reviewern unabhängig voneinander selektiert.

5.1.3 Informationsbewertung

5.1.3.1 Bewertung relevanter Studien

Die Bewertung der Informationen der eingeschlossenen Studien hängt stark von den verfügbaren Angaben und der Qualität der jeweiligen Publikationen und weiterer Informationsquellen ab. Alle für die Nutzenbewertung relevanten Ergebnisse wurden

hinsichtlich ihrer Ergebnissicherheit, bestehend aus dem Verzerrungspotenzial und der Präzision der Ergebnisse, überprüft.

Datenextraktion

Alle für die Nutzenbewertung notwendigen Informationen wurden aus den Unterlagen zu den eingeschlossenen Studien in standardisierte Tabellen von einem Reviewer extrahiert und von einem zweiten Reviewer überprüft.

Bewertung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse

Das Verzerrungspotenzial der Ergebnisse wurde für jede in die Nutzenbewertung eingeschlossene Studie bewertet, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dies wurde von einem Reviewer durchgeführt und von einem zweiten Reviewer überprüft. Dazu wurden insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen, systematisch extrahiert und bewertet:

A: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie des Behandlers
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

B: Aspekte des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung

Das Verzerrungspotenzial wurde als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Für die Bewertung eines Endpunkts wurde zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgte, wurde das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet. Ansonsten fanden die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ führte nicht zum Ausschluss aus der Nutzenbewertung. Die Klassifizierung diente vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und beeinflusste die Sicherheit der Aussage.

5.1.4 Informationssynthese und -analyse

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse unterzogen. Wenn möglich wurden über die Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien hinaus die unten beschriebenen Werkzeuge eingesetzt. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Bei der Betrachtung patientenrelevanter Endpunkte, die mithilfe von (komplexen) Skalen operationalisiert werden, war es in besonderer Weise notwendig, neben der statistischen Signifikanz der Effekte die Relevanz der beobachteten Wirkungen der untersuchten Interventionen zu bewerten, da die Komplexität der Skalen häufig eine sinnvolle Interpretation geringfügiger Unterschiede erschwert. Die Relevanzbewertung kann auf Basis von Mittelwertdifferenzen und Responderanalysen vorgenommen werden. Welches dieser Verfahren gewählt werden konnte, hing insbesondere von der Verfügbarkeit der Daten aus den Primärstudien ab.

Um skalen- und indikationsspezifischen Besonderheiten gerecht zu werden, sollte die Relevanzbewertung primär auf Basis validierter (beziehungsweise etablierter) Relevanzkriterien für die jeweilige Skala durchgeführt werden. Für die Betrachtung von Mittelwertdifferenzen ist dies zum Beispiel eine validierte beziehungsweise etablierte Relevanzschwelle für den Gruppenunterschied: Lag das mit dem beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Relevanzschwelle, wurde von einer relevanten Effektstärke ausgegangen. Bei der Betrachtung von Responderanalysen war es erforderlich, dass bei diesen Analysen ein validiertes beziehungsweise etabliertes Responsekriterium angewendet wurde (im Sinne einer individuellen Minimal Important Difference [MID]). Lag bei einer solchen Auswertung ein statistisch signifikanter Unterschied der Anteile an Respondern zwischen den Gruppen vor, wurde dies als relevanter Effekt angesehen, da die Responseedefinition bereits eine Schwelle der Relevanz (nämlich die MID) beinhaltet.

Falls skalenspezifisch validierte beziehungsweise etablierte Relevanzkriterien nicht vorlagen, musste auf ein allgemeines statistisches Maß zur Relevanzbewertung zurückgegriffen werden. In diesem Fall wurden standardisierte Mittelwertdifferenzen (SMD in Form von Hedges' g) betrachtet. Als Irrelevanzschwelle wurde dann 0,2 SMD verwendet: Lag das zum beobachteten Effekt korrespondierende Konfidenzintervall vollständig oberhalb dieser Irrelevanzschwelle, wurde davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich lag. Dies sollte gewährleisten, dass der beobachtete Effekt hinreichend sicher mindestens als „klein“ angesehen werden kann [91].

5.1.4.1 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse zu den in den Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten werden im Rapid Report vergleichend beschrieben. Dazu wurden zunächst die in den Studien berichteten jeweiligen Endpunkte den in der Projektskizze definierten patientenrelevanten Endpunkten

(siehe Abschnitt 5.1.1.3) zugeordnet. Endpunkte aus Studien, die keinem vordefinierten Endpunkt gemäß Abschnitt 5.1.1.3 zugeordnet werden konnten, wurden als nicht patientenrelevant angesehen und daher in der Nutzenbewertung nicht berücksichtigt.

Die berücksichtigten patientenrelevanten Endpunkte sind in Tabelle 21 dargestellt.

Tabelle 21: Relevante Endpunkte und zugeordnete Studienendpunkte / Operationalisierungen

Patientenrelevante Endpunkte der Nutzenbewertung	Operationalisierung der Zielgrößen in den Studien ^a
Mortalität	Todesfälle
Morbidität	▪ Gesundheitszustand (VAS aus EQ-5D) ^b
Schmerz	▪ Durchschnittlicher Schmerz über die vergangenen 4 Wochen (VAS aus MCG-SF) ▪ Aktueller Schmerz (NRS aus MCG-SF)
Gelenkfunktion	Keine der eingeschlossenen Studien lieferte verwertbare Daten zu diesem patientenrelevanten Endpunkt.
Schwere Blutungen	▪ jährliche Rate von beobachteten Blutungsepisoden
Lebensbedrohliche Blutungen	▪ Gesamtrate von Blutungen im Bereich des Gehirns sowie der inneren Organe
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	▪ HAEMO-QoL-A
Nebenwirkungen	▪ Gesamtrate schwerwiegender unerwünschter Ereignisse ▪ Gesamtrate Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse
Spezifische unerwünschte Ereignisse	▪ Gesamtrate Hemmkörperbildung (alle Titer) ▪ Gesamtrate Hemmkörperbildung (High-Responder) ▪ Gesamtrate Thromboembolien (keine relevanten Daten verfügbar) ▪ Gesamtrate Infektionen an der Kathetereinstichstelle ▪ Gesamtrate katheterassoziierter Thrombosen (keine relevanten Daten verfügbar)
a: Beschreibung der Instrumente siehe Anhang D b: Als generisches Instrument zur Erfassung des Gesundheitszustandes ermöglicht der EQ-5D neben den spezifischen Morbiditätsendpunkten eine übergreifende Einschätzung des Gesundheitszustandes durch die Patienten. Änderungen in der Symptomatik schlagen sich hier ebenfalls nieder. EQ-5D: EuroQol-5D; HAEMO-QoL-A: Haemo-Lebensqualitätsfragebogen für Erwachsene; MCG-SF: Kurzform McGill-Schmerzfragebogen; NRS: numerische Ratingskala; VAS: visuelle Analogskala	

In bestimmten Fällen sollten einzelne Ergebnisse aus den Studien zu einem Endpunkt nicht dargestellt beziehungsweise nicht in die Nutzenbewertung einbezogen werden. Dies traf insbesondere zu, wenn viele Patienten nicht in der Auswertung enthalten waren. Ergebnisse sollten in der Regel nicht in die Nutzenbewertung einfließen, wenn diese auf weniger als 70 % der in die Auswertung einzuschließenden Patienten basierten, das heißt wenn der Anteil der Patienten ohne jegliche Berücksichtigung in der Auswertung (Nichtberücksichtigungsanteil) größer als 30 % war. In der Literatur werden zum Teil bereits Ausfallraten größer als 20 Prozentpunkte als nicht mehr aussagekräftig betrachtet [92].

Ausnahmen von dieser Regel können zum Beispiel dann gemacht werden, wenn aus logistischen Gründen für ganze Zentren (ganze Randomisierungsblöcke) keine Daten erhoben wurden und dies bereits bei der Studienplanung vorgesehen war [93].

Die Ergebnisse wurden auch dann nicht in die Nutzenbewertung einbezogen, wenn der Unterschied der Nichtberücksichtigungsanteile zwischen den Gruppen größer als 15 Prozentpunkte war.

5.1.4.2 Meta-Analysen

Sofern die Studien hinsichtlich der Fragestellung und relevanter Charakteristika vergleichbar waren, sollten die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammengefasst werden. Für die statistische Auswertung sollten primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollten in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten [94] erfolgen. In begründeten Ausnahmefällen sollten Modelle mit festen Effekten eingesetzt werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorlagen, sollten diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen sollte die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g , als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollten Meta-Analysen primär anhand des Odds Ratio durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen konnten auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen sollte ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und von den verfügbaren Daten verwendet werden.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollten mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend sollte die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand des Maßes I^2 und des statistischen Tests auf Vorliegen von Heterogenität [95] erfolgen. War die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam ($p > 0,2$ für Heterogenitätstest), sollte der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollten die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem sollte untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 5.1.4.3) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 5.1.4.4).

5.1.4.3 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse waren Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren geplant. Die methodischen Faktoren bildeten sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes.

Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ wurde für Sensitivitätsanalysen verwendet.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen konnte die Sicherheit der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen beeinflussen. Ein als nicht robust eingestufte Effekt konnte zum Beispiel dazu führen, dass nur ein Hinweis auf anstelle eines Belegs für einen Nutzen attestiert wurde.

5.1.4.4 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollten hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 5.1.4.3 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen bestand hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Für einen Nachweis unterschiedlicher Effekte war die auf einem Homogenitäts- beziehungsweise Interaktionstest basierende statistische Signifikanz Voraussetzung. In die Untersuchung von Effektmodifikatoren sollten die vorliegenden Ergebnisse aus Regressionsanalysen, die Interaktionsterme beinhalten, und aus Subgruppenanalysen einbezogen werden. Außerdem sollten eigene Analysen in Form von Meta-Regressionsanalysen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren erfolgen. Es war vorgesehen, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation in die Analysen einzubeziehen:

- Alter
- Erkrankungsdauer
- Manifestierte Gelenkschäden

Ergaben sich aus den verfügbaren Informationen Anhaltspunkte für weitere mögliche Effektmodifikatoren, konnten diese ebenfalls begründet einbezogen werden.

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren sollte gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Beispielsweise konnte der Beleg eines Zusatznutzens auf eine spezielle Subgruppe von Patienten eingeschränkt werden.

5.2 Ergebnisse

5.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

Die Nutzenbewertung der anlassbezogenen gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren wurde auf Basis der identifizierten Studien aus Teilfragestellung 1 durchgeführt (siehe Abschnitt 4.2.1).

5.2.1.1 Resultierender Studienpool

Durch die Selektion der Studien aus Teilfragestellung 1 konnten insgesamt 3 relevante Studien für den Vergleich einer prophylaktischen- gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Patienten mit schwerer Hämophilie A identifiziert werden (Tabelle 22). Für Patienten mit schwerer Hämophilie B wurden keine relevanten Studien identifiziert.

Tabelle 22: Studienpool der Nutzenbewertung

Studie	Verfügbare Dokumente		
	Vollpublikation (in öffentlich zugänglichen Fachzeitschriften)	Herstellerunterlagen	Ergebnisbericht aus Studienregistern
prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Jugendlichen und Erwachsenen			
SPINART	ja [70,71]	ja [62,63]	ja [22]
prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Kindern			
ESPRIT	ja [67]	nein	nein
JOS	ja [68,69]	ja [61]	nein
vs: versus			

Von den 3 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde eine mit Jugendlichen und Erwachsenen sowie 2 Studien mit Kindern durchgeführt. Im Folgenden werden die Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen und die mit Kindern in diesem und den folgenden Abschnitten jeweils separat berichtet.

5.2.2 Studien mit Jugendlichen und Erwachsenen

5.2.2.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.2.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 23 bis Tabelle 25 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studie zum Vergleich einer prophylaktischen- gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Jugendlichen und Erwachsenen dargestellt.

Die SPINART-Studie war randomisiert, offen und parallel. Sie war multizentrisch angelegt, mit Zentren in Europa (Bulgarien und Rumänien) sowie Nord- und Südamerika.

Eingeschlossen wurden männliche Patienten im Alter zwischen 12 und 50 Jahren, in beteiligten Zentren in Rumänien und Bulgarien im Alter zwischen 18 und 50 Jahren, mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $< 1\%$)². Davon abweichend

² Der jüngste eingeschlossene Patient war 15 Jahre alt, sodass auf Basis der SPINART-Studie keine Aussagen über Kinder getroffen werden können.

erlaubte das Protokoll auch einen Einschluss von Patienten mit einer Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität zwischen 1 und 2 %, sofern aus klinischen Gesichtspunkten (Blutungsneigung) von einem schweren Fall auszugehen war, alle anderen Einschlusskriterien ausnahmslos erfüllt wurden und deren Anteil auf maximal 10 % in Relation zur Gesamtpopulation (n = 8) beschränkt blieb. Aufgrund dieser Voraussetzungen wird die gesamte Population der SPINART-Studie für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Entsprechend den Einschlusskriterien mussten die Patienten vor Studieneinschluss eine nachgewiesene Vorbehandlung mit einem Faktor-VIII-Präparat über mindestens 150 Expositionstage erhalten haben. Hinsichtlich der Vorbehandlung galt jedoch die Einschränkung, dass eine dauerhafte prophylaktische Therapie auf einen maximalen Zeitraum von 12 aufeinanderfolgenden Monaten innerhalb der vergangenen 5 Jahre begrenzt blieb. Ein nachweisbarer Inhibitor gegen Faktor VIII durfte weder bei Studieneinschluss noch in der Vorgeschichte vorgelegen haben. Zudem mussten innerhalb der vergangenen 6 Monate vor Studieneinschluss 6 bis 24 dokumentierte Blutungen oder blutungsbedingte Behandlungen erfolgt sein.

Insgesamt wurden 84 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 42 Patienten in den Prophylaxearm und 42 Patienten in den Arm mit anlassbezogener Behandlung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach den Faktoren Vorliegen eines Zielgelenks³ (ja / nein) und Blutungshäufigkeit während der vergangenen 6 Monate vor Studieneinschluss (< 15 / ≥15 Blutungen).

Die Studienbehandlung im Prophylaxearm umfasste 3-mal wöchentlich eine intravenöse Applikation von Faktor VIII in der Dosierung von 25 IE pro Kilogramm Körpergewicht. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung erfolgte eine intravenöse Applikation von Faktor VIII im Falle eines Auftretens von Blutungen, die Dosierung richtete sich nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Produktinformation. Bei dem angewendeten Faktorpräparat handelte es sich in beiden Armen um Kogenate FS mit dem rekombinanten Faktor VIII Octocog alfa. Im Prophylaxearm war die Möglichkeit einer Therapieanpassung gegeben (siehe Tabelle 24). Hier konnte bei Patienten mit hoher Blutungsneigung im Behandlungsverlauf (≥ 12 Blutungen/Jahr) die Dosis auf 3-mal wöchentlich 30 IE Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht nach einem Jahr Behandlungszeit beziehungsweise 35 IE Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht nach 2 Jahren Behandlungszeit erhöht werden. Im Therapiearm mit anlassbezogener Behandlung erfolgte die Dosierung patientenindividuell nach Maßgabe des Prüfarztes. Insgesamt erfolgte die Verabreichung der Prüf- und Vergleichsintervention im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus. Gemäß Fachinformation ist in der prophylaktischen Anwendung bei Patienten mit schwerer Hämophilie A die Gabe von 20-40 IE pro Kilogramm Körpergewicht im Abstand von 2-3 Tagen vorgesehen [96].

³ Definiert als ein Gelenk mit 4 oder mehr aufgetretenen Blutungen während der vorangegangenen 6 Monate.

Die Studienbehandlung erfolgte über einen Zeitraum von 3 Jahren. Das Protokoll sah eine Auswertung des primären Endpunkts Blutungshäufigkeit zu einem Zeitpunkt vor, zu dem alle randomisierten Patienten mit Ausnahme derer, welche die Behandlung zwischenzeitlich abbrachen, eine Studienbehandlung von einem Jahr abgeschlossen haben. Diese Analyse wurde zum 27.09.2011 durchgeführt. Die Auswertung der sekundären Endpunkte Schmerz, Gesundheitszustand, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Zielgelenkblutungen, spontane Blutungen, traumatische Blutungen sowie Gelenkblutungen erfolgte nach Abschluss der insgesamt 36-monatigen Behandlungszeit.

Tabelle 25 enthält die Charakteristika der ausschließlich männlichen Studienpopulation. Das mittlere Alter war in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und lag bei 31 Jahren. Hinsichtlich der Aspekte Restgerinnungsaktivität, Anzahl der Blutungen im Vorjahr, Anteil der Patienten mit Zielgelenk sowie durchschnittliche Anzahl der Zielgelenke, zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen den beiden Armen. In beiden Behandlungsarmen brachen jeweils 7 Patienten (16,7 %) die Behandlung vorzeitig ab.

Tabelle 23: Eingeschlossene Studien zu Jugendlichen und Erwachsenen – RCT, prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielkriterien ^a
SPINART	RCT, offen, parallel	Männliche Erwachsene und Jugendliche 12–50 Jahre alt (in Bulgarien und Rumänien 18–50 Jahre) mit schwerer Hämophilie A ▪ Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität $\leq 1\%$ ▪ Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität 1–2 % bei klinisch schwerer Blutungsneigung und einem max. Anteil von 10 % an der Gesamtpopulation (n = 8) ▪ Vorbehandlung mit einem Faktor-VIII-Präparat ≥ 150 Expositionstage ▪ Vorbehandlung im Rahmen einer prophylaktischen Therapie ≤ 12 aufeinanderfolgenden Monaten innerhalb der vergangenen 5 Jahre ▪ kein nachweisbarer Inhibitor gegen Faktor VIII bei Studieneinschluss oder in der Vorgeschichte ▪ 6–24 dokumentierte Blutungen oder blutungsbedingte Behandlungen innerhalb der vergangenen 6 Monate	Prophylaktische Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) 25 IE/kg^b i. v., 3-mal wöchentlich (N = 42) Anlassbezogene Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) i. v., nach Empfehlung des Prüfarztes und in Übereinstimmung mit der Produktinformation (N = 42) Patienten mit Faktor-VIII-Restaktivität bei Studieneinschluss $< 1\%$ prophylaktische Behandlung n = 35^c anlassbezogene Behandlung n = 36^d	Screening: 6 Wochen Behandlung: 3 Jahre	31 Zentren in Argentinien, Bulgarien, Rumänien und den USA 03/2008–11/2013 Stichtag für Interimsanalyse Blutungshäufigkeit: 27.09.2011	Primär: Blutungshäufigkeit während des ersten Behandlungsjahres Sekundär: Schmerz, Gesundheitszustand, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse, Zielgelenkblutungen, spontane Blutungen, traumatische Blutungen, Gelenkblutungen

(Fortsetzung)

Tabelle 23: Eingeschlossene Studien zu Jugendlichen und Erwachsenen – RCT, prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.

b: Bei Patienten mit ≥ 12 jährlichen Blutungsepisoden bestand die Möglichkeit einer Dosiserhöhung bis 30 IE/kg nach einem Jahr, beziehungsweise 35 IE/kg nach 2 Jahren.

c: *Angaben lagen nur für 38 Patienten vor.*

d: *Angaben lagen nur für 36 Patienten vor.*

IE: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; N: Anzahl randomisierter Patienten; n: Anzahl Patienten mit schwerer Hämophilie; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Tabelle 24: Charakterisierung der Interventionen – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Jugendliche und Erwachsene)

Studie	Prophylaktische Behandlung	Anlassbezogene Behandlung	Mögliche Therapieanpassung
SPINART	Faktor VIII 25 IE/kg i. v., 3-mal wöchentlich <i>Durchbruchblutungen wurden wie Blutungen im anlassbezogenen Behandlungsarm behandelt</i>	Zum Zeitpunkt des Auftretens einer Blutung Faktor VIII i. v., nach Empfehlung des Prüfarztes und <i>in Übereinstimmung mit der Produktinformation</i>	Prophylaxearm: bei ≥ 12 Blutungen/Jahr mögliche Dosiserhöhung bis 30 IE/kg nach einem Jahr beziehungsweise 35 IE/kg nach 2 Jahren.
IE: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 25: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Gruppe	N	Alter	Alter zum Diagnose- zeitpunkt	Faktor-VIII- Restgerinnungsaktivität		Prophylakt ische Vorbehand lung	Anzahl Blutungen in den 12 Monaten vor Studien- anfang	Patienten mit Ziel- gelenken	Anzahl Zielgelenke	Ethnizität	Studien- abbrecher
		MW (SD) [Jahre]	MW (SD) [Jahre]	n (%)		n (%)	MW (SD)	n (%)	MW (SD)	%	n (%)
				< 1 %	1–2 %	[ja / nein]				[weiß / andere]	
SPINART											
prophylaktische Behandlung	42	31 (9)	1,4 (2,7)	35 (83) ^{a, b}	3 (7) ^{a, b}	k. A.	19,1 (8,4)	28 (66,7)	1,8 (1,8)	90 / 10 ^d	7 (16,7)
anlassbezogene Behandlung	42	31 (10)	1,1 (1,4)	36 (86) ^{b, c}	0 (0) ^{b, c}	k. A.	22,2 (10,2)	31 (73,8)	1,8 (1,7)	90 / 10 ^d	7 (16,7)
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Angaben lagen nur für 38 Patienten vor. b: Prozentwert: eigene Berechnung auf Basis der randomisierten Population. c: Angaben lagen nur für 36 Patienten vor. d: Anteil selbst berechnet MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (beziehungsweise eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung											

5.2.2.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnis zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 26 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der SPINART-Studie. Das Verzerrungspotenzial auf Studienebene war niedrig.

Tabelle 26: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII bei Jugendlichen und Erwachsenen)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
SPINART	ja	ja	nein ^a	nein ^a	ja	unklar ^b	niedrig
a: offenes Studiendesign							
b: Diskrepante Angaben zum primären Endpunkt Blutungsrate in Vollpublikation und Studienbericht. In diesem Bericht werden die Angaben des Studienberichts verwendet. Es erfolgt keine Herabstufung des Verzerrungspotenzials.							

5.2.2.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.2.2.2.1 Gesamtmortalität

Aus der Studie lagen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität für die relevante Studienpopulation vor. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 27 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Auf Endpunktebene konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet werden.

Tabelle 27: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	niedrig
a: offenes Studiendesign ITT: intention to treat						

Ergebnisse zu Gesamtmortalität

In Tabelle 28 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 28: Ergebnisse zu Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Endpunkt	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung OR [95 %-KI];p-Wert
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	
SPINART					
Gesamtmortalität	42	0 (0)	42	0 (0)	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie					

Während der gesamten Beobachtungsdauer traten in der SPINART-Studie keine Todesfälle auf.

Hieraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich Gesamtmortalität für eine der betrachteten Therapiestrategien.

5.2.2.2.2 Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in der SPINART-Studie als absolute Änderung nach 36 Monaten Studienbehandlung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Die Patienten hatten ihren Gesundheitszustand mittels visueller Analogskala (VAS) des EuroQol-5D-(EQ-5D)-Fragebogens beurteilt (siehe Anhang D).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Gesundheitszustand

Tabelle 29 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der absoluten Änderungen des Gesundheitszustands auf Endpunktebene. Das hohe Verzerrungspotenzial resultierte aus einer unverblindeten Endpunkterhebung aufgrund des offenen Designs der SPINART-Studie sowie der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Insgesamt flossen jeweils nur 35 von 42 Patienten (83,3 %) aus beiden Behandlungsarmen in die Bewertung ein, ohne dass eine Ersetzung fehlender Werte erfolgte. Eine relevante Verzerrung der Effektschätzung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 29: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesundheitszustand (mittels VAS des EQ-5D)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
a: offenes Studiendesign, Erhebung nach jeweils 12, 24 und 36 Monaten Behandlungszeit						
b: jeweils nur 35 von 42 Patienten (83,3 %) flossen in die Bewertung ein, keine Ersetzung fehlender Werte						
ITT: intention to treat						

Ergebnisse zum Gesundheitszustand

In Tabelle 30 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D dargestellt.

Tabelle 30: Ergebnisse zum Gesundheitszustand – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Instrument	Prophylaxe			Anlassbezogene Behandlung			Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	
SPINART							
Gesundheitszustand EQ-5D VAS ^b	35	72,7 (15,4)	10,5 (17,2)	35	73,7 (17,8)	−1,8 (15,9)	12,30 [4,54; 20,06]; 0,002 ^c Hedges'g ^c : 0,73 [0,25; 1,22]; 0,003
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.							
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: positive Änderung bedeutet Verbesserung							
c: eigene Berechnung							
EQ-5D: EuroQoL EQ-5D Health States; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwert-differenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum Gesundheitszustand mittels EQ-5D zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Da keine skalenspezifisch validierten beziehungsweise etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied und auch keine Responderanalysen zu einer validierten beziehungsweise etablierten MID vorlagen, wurde jeweils auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Für die Änderungen auf der VAS zum Gesundheitszustand lag das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2.

Für die SPINART-Studie lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus ergibt sich hinsichtlich des Gesundheitszustands ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie mit Faktor VIII.

5.2.2.2.3 Schmerz

Für die SPINART-Studie lagen Ergebnisse zum Endpunkt Schmerz vor. Ausgewertet wurde die absolute Änderung des Schmerzes nach 36 Monaten Studienbehandlung im Vergleich zu Studienbeginn. Die Patienten hatten den durchschnittlichen Schmerz über die vergangenen 4 Wochen mittels VAS sowie den aktuellen Schmerz mittels numerischer Ratingskala (NRS) jeweils als Teil der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens beurteilt (siehe Anhang D).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zum Schmerz

Tabelle 31 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der absoluten Änderungen des Gesundheitszustands auf Endpunktebene. Das hohe Verzerrungspotenzial resultierte aus einer unverblindeten Endpunkterhebung aufgrund des offenen Designs der SPINART-Studie sowie der nicht adäquaten Umsetzung des ITT-Prinzips. Insgesamt flossen jeweils nur 35 von 42 Patienten (83,3 %) aus beiden Behandlungsarmen in die Bewertung ein, ohne dass eine Ersetzung fehlender Werte erfolgte. Eine relevante Verzerrung der Effektschätzung kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Tabelle 31: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Schmerz (durchschnittlicher Schmerz über die vergangenen 4 Wochen mittels VAS sowie aktueller Schmerz mittels NRS auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^a	nein ^b	ja	ja	hoch
a: offenes Studiendesign, Erhebung alle 12 Monate während der Behandlungsphase b: nur 35 von 42 Patienten (83,3%) flossen in die Bewertung ein, keine Ersetzung fehlender Werte ITT: intention to treat						

Ergebnisse zum Schmerz

In Tabelle 32 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf der VAS zum durchschnittlichen Schmerz über die vergangenen 4 Wochen sowie auf der NRS zum aktuellen Schmerz mittels Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens dargestellt.

Tabelle 32: Ergebnisse zum Schmerz – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Instrument	Prophylaxe			Anlassbezogene Behandlung			Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studien- ende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
SPINART							
Schmerz in den vergangenen 4 Wochen (VAS) ^b	35	33,1 (23,0)	-17,2 (22,9)	35	31,5 (21,8)	0,0 (25,1)	-17,20 [-28,46; -5,94]; 0,003 ^c Hedges' g ^c : -0,71 [-1,19; -0,22] 0,004
Aktueller Schmerz (NRS) ^d	35	1,0 (0,9)	-0,4 (0,8)	34	0,8 (0,8)	0,1 (1,0)	-0,50 [-0,93; -0,07]; 0,022 ^c Hedges' g ^c : -0,55 [-1,03; -0,07] 0,026
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren. b: Beschreibung der Schmerzintensität, Spannweite 0–100. Negative Änderung bedeutet Abnahme der Schmerzintensität. c: eigene Berechnung d: Beschreibung der aktuellen Schmerzintensität, Spannweite 0–5. Negative Änderung bedeutet Abnahme der Schmerzintensität. SF-MPQ: Short Form-McGill Pain Questionnaire; k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen mittels VAS sowie des aktuellen Schmerzes mittels numerischer Ratingskala (NRS) auf der Kurzform des McGill-Schmerzfragebogens zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Da keine skalenspezifisch validierten beziehungsweise etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied oder keine Responderanalysen zu einer validierten beziehungsweise etablierten MID vorlagen, wurde jeweils auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Für die Änderung des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen mittels VAS lag das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2, aber nicht für die Änderung des aktuellen Schmerzes mittels NRS. Daher konnte nur für den durchschnittlichen Schmerz über die vergangenen 4 Wochen ein irrelevanter Effekt ausgeschlossen werden.

Für die SPINART-Studie lag endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Hieraus ergibt sich hinsichtlich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII und hinsichtlich des aktuellen Schmerzes kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für eine der betrachteten Therapiestrategien.

5.2.2.2.4 Gelenkfunktion

Die eingeschlossene Studie lieferte keine verwertbaren Daten zu diesem patientenrelevanten Endpunkt. (siehe Abschnitt 5.3.1.2).

5.2.2.2.5 Blutungen

Schwere Blutungen

Der Endpunkt schwere Blutungen wurde anhand der jährlichen Rate von beobachteten Blutungsepisoden operationalisiert (siehe Anhang D). Das Protokoll der SPINART-Studie sah a priori eine Auswertung des primären Endpunkts Blutungshäufigkeit zu einem Zeitpunkt vor, zu dem alle randomisierten Patienten mit Ausnahme derer, welche die Behandlung zwischenzeitlich abbrachen, eine Studienbehandlung von einem Jahr abgeschlossen haben. Eine zweite Analyse der Blutungshäufigkeit erfolgte explorativ nach Abschluss der gesamten 36-monatigen Studiendauer. Zwecks Vollständigkeit werden diese Ergebnisse im Folgenden deskriptiv mitaufgeführt.

Lebensbedrohliche Blutungen

Der Endpunkt lebensbedrohliche Blutungen wurde anhand der Gesamtrate von beobachteten Blutungsepisoden im Bereich des Gehirns sowie der inneren Organe während der gesamten 36 monatigen Studiendauer operationalisiert (siehe Anhang D).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Blutungen

Tabelle 33 und Tabelle 34 enthalten die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Blutungen beziehungsweise lebensbedrohlichen Blutungen auf Endpunktebene. Das hohe Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse zu schweren Blutungen beruht auf einer unverblindeten Endpunkterhebung aufgrund des offenen Designs der SPINART-Studie. Die Dokumentation aufgetretener Blutungen erfolgte durch die Patienten selbst mittels elektronischen Patiententagebuchs. Für die Ergebnisse zu den lebensbedrohlichen Blutungen konnte ein niedriges Verzerrungspotenzial abgeleitet werden, da aufgrund der Schwere der Ereignisse nicht von einer relevanten Verzerrung durch das offene Studiendesign ausgegangen wird.

Tabelle 33: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: schwere Blutungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^{a,b}	ja ^c	ja	ja	hoch
a: offenes Studiendesign b: Dokumentation aufgetretener Blutungen durch den Patienten selbst mittels elektronischen Patiententagebuchs. c: Die Auswertung auf der Basis von Blutungsereignissen in Zielgelenke erfolgte nur für Patienten, bei denen bereits zu Studienbeginn ein Zielgelenk vorlag. ITT: intention to treat						

Tabelle 34: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: lebensbedrohliche Blutungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^{a,b}	ja	ja	ja	niedrig
a: offenes Studiendesign b: Die Einschätzung, ob ein lebensbedrohlicher Umstand gegeben war, erfolgte jeweils durch einen unverblindeten Prüfarzt ITT: intention to treat						

Ergebnisse zu Blutungen

In Tabelle 35 sind die Ergebnisse zu schweren- und lebensbedrohlichen Blutungen dargestellt.

Tabelle 35: Ergebnisse zu Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Endpunkt	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Q1; Q3]	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Q1; Q3]	IRR [95 %-KI]; p-Wert
SPINART					
jährliche Blutungsrate					
12 Monate	42	0 [0,0–19,8] ^a	42	32,83 [0–104,1] ^a	14,7 [8,1; 26,5]; < 0,001 ^b
36 Monate	42	0,7 [0,0; 1,6]	42	37,4 [24,1; 52,6]	k. A.
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
lebensbedrohliche Blutungen					
12 Monate	42	0 (0)	42	0 (0)	k. A.
36 Monate	42	1 (2,4) ^c	42	0 (0)	3,07 [0,12; 77,59] ^d ; 0,366 ^e
Blutungen					
12 Monate	42	20 (47,6) ^f	42	41 (97,6) ^f	0,02 [0; 0,18] ^g ; < 0,001 ^e
36 Monate	42	27 (64,3) ^f	42	42 (100) ^f	0,02 [0; 0,36] ^d ; < 0,001 ^e
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.					
a: Minimum–Maximum					
b: <i>Negativ Binomial Regressionsmodel</i> , verwendet Blutungen pro Patient					
c: Prozentwert: eigene Berechnung					
d: eigene Berechnung, OR mit Stetigkeitskorrektur					
e: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [97])					
f: eigene Berechnung aus Anzahl Patienten ohne Ereignis					
g: eigene Berechnung					
IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Median; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; Q1, Q3: 1. beziehungsweise 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Die Ergebnisse zur jährlichen Rate der beobachteten Blutungsepisoden zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Die Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen sind zu beiden Auswertungszeitpunkten sehr deutlich, wobei primär die a priori geplante Auswertung zum Zeitpunkt 12 Monate herangezogen wird. Für diesen Zeitpunkt liegt auch eine entsprechende Berechnung des Incidence Rate Ratios (IRR) vor. Diese Ergebnisse werden durch die ergänzend dargestellte Analyse zur Anzahl der Patienten mit Blutungsereignissen im Behandlungsverlauf bestätigt. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen ist für beide Zeiträume statistisch signifikant und zeigt jeweils einen Vorteil für die prophylaktische Behandlungsstrategie. Die Ergebnisse zur Gesamtrate der lebensbedrohlichen Blutungsepisoden zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den

Behandlungsarmen. Während der 36-monatigen Behandlungsdauer erlitt nur ein Patient unter prophylaktischer Behandlung ein lebensbedrohliches Blutungsereignis in Form einer peritonealen Blutung. Unter anlassbezogener Behandlung mit Faktor VIII trat kein lebensbedrohliches Blutungsereignis auf.

Für die SPINART-Studie lag zwar endpunktbezogen ein hohes Verzerrungspotenzial vor. Aufgrund des großen Effektunterschieds zwischen den Behandlungsgruppen, welcher nicht mehr allein durch Verzerrung zu erklären ist, führt das hohe Verzerrungspotenzial jedoch nicht zu einer geringeren Aussagesicherheit für diesen Endpunkt. Es ergibt sich daher hinsichtlich schwerer Blutungen ein Hinweis auf einen Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie mit Faktor VIII. Für lebensbedrohliche Blutungen ergibt sich hingegen kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer der betrachteten Therapiestrategien.

Weitere Ergebnisse zu Blutungen (weitere Operationalisierungen)

In Tabelle 36 werden weitere verfügbare Analysen aus der SPINART-Studie zum Endpunkt Blutungshäufigkeit ergänzend dargestellt. Dabei handelt es sich um differenzierte Auswertungen in Abhängigkeit von der Ätiologie (spontan beziehungsweise traumatisch) beziehungsweise Lokalität (Gelenk) der aufgetretenen Blutungsereignisse. Es zeigte sich im Wesentlichen eine Konsistenz mit dem bereits auf Basis der jährlichen Gesamtblutungsrate beobachteten Vorteil einer prophylaktische Behandlung mit Faktor VIII.

Tabelle 36: Blutungen (weitere Operationalisierungen) – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Operationalisierung	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Q1; Q3]	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Q1; Q3]	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
SPINART					
jährliche Gelenkblutungsrate					
12 Monate	42	0 [0,0–18,4] ^a	42	24,4 [0,0–80,1] ^a	k. A.
36 Monate	42	0,3 [0,0; 1,2]	42	27,3 [14,9; 41,1]	k. A.
jährliche Rate spontaner Blutungen					
12 Monate	42	0 [0,0–15,0] ^a	42	19,8 [0,0–84,1] ^a	k. A.
36 Monate	42	0 [0,0; 0,7]	42	21,4 [9,9; 30,1]	k. A.
jährliche Rate traumatischer Blutungen					
12 Monate	42	0 [0,0–15,3] ^a	42	7,9 [0,0–99,9] ^a	k. A.
36 Monate	42	0,16 [0,0; 1,0]	42	8,0 [1,7; 15,0]	k. A.
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.					
a: Minimum–Maximum					
IRR: Incidence Rate Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; M: Median; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; Q1, Q3: 1. beziehungsweise 3. Quartil; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

5.2.2.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der SPINART-Studie als absolute Änderung nach 36 Monaten Studienbehandlung im Vergleich zu Studienbeginn ausgewertet. Zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurde der Haemo-QoL-A-Fragebogen (siehe Anhang D) eingesetzt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Tabelle 37 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse der absoluten Änderungen auf dem Haemo-QoL-A auf Endpunktebene. Das hohe Verzerrungspotenzial beruht auf einer unverblindeten Endpunkterhebung aufgrund des offenen Designs der SPINART-Studie.

Tabelle 37: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: gesundheitsbezogene Lebensqualität (mittels Haemo-QoL-A)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
a: offenes Studiendesign, Erhebung jeweils nach 6, 12, 24 und 36 Monaten Behandlungszeit ITT: intention to treat						

Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 38 sind die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen auf dem Haemo-QoL-A sowohl für den Gesamtscore als auch die 6 Subskalen dargestellt.

Tabelle 38: Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Instrument	Prophylaxe			Anlassbezogene Behandlung			Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	N ^a	Werte Studien- beginn MW (SD)	Änderung Studienende MW (SD)	MD [95 %-KI]; p-Wert
SPINART							
Haemo-QoL-A ^b							
Gesamtscore	41	72,2 (11,6)	4,0 [-1,1; 9,1] ^c	42	68,9 (20,5)	-6,0 [-11,6; -0,4] ^c	9,98 [3,42; 16,54] ^d ; k. A. Hedges'g ^e : 0,56 [0,12; 1,00]; 0,012
Körperliche Funktionsfä- higkeit	41	59,9 (17,1)	7,9 [1,8; 13,9] ^c	42	60,5 (25,0)	-5,3 [-12,0; 1,4] ^c	13,15 [5,23; 21,08] ^d ; k. A. Hedges'g ^e : 0,62 [0,18; 1,06]; 0,006
Rollenfunktion	41	81,6 (11,1)	1,5 [-3,9; 6,8] ^c	42	77,1 (19,1)	-5,4 [-11,3; 0,6] ^c	6,80 [-0,29; 13,88] ^d ; k. A.
Sorgen	41	72,2 (19,7)	4,61 [-4,1; 13,3] ^c	42	68,9 (30,6)	-6,4 [-15,9; 3,1] ^c	11,00 [0,43; 21,56] ^d ; k. A. Hedges'g ^e : 0,36 [-0,07; 0,80]; 0,100
Konsequenzen von Blutungen	41	70,3 (21,5)	9,1 [2,2; 16,1] ^c	42	63,5 (29,1)	-4,9 [-12,5; 2,7] ^c	14,02 [5,48; 22,56] ^d ; k. A. Hedges'g ^e : 0,58 [0,14; 1,02]; 0,010
emotionale Auswirkungen	41	78,7 (18,2)	-0,2 [-6,8; 6,4] ^c	42	80,2 (18,3)	-6,9 [-14,0; 0,2] ^c	6,72 [-0,83; 14,26] ^d ; k. A.
Bedenken gegen die Behandlung	41	70,3 (20,0)	0,5 [-7,5; 8,6] ^c	42	63,2 (29,4)	-7,1 [-15,9; 1,7] ^c	7,64 [-2,39; 17,67] ^d ; k. A.
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.							
a: Anzahl der Patienten, die in der Auswertung zur Berechnung des Effektschätzers berücksichtigt wurden, die Werte bei Studienanfang können auf anderen Patientenzahlen basieren.							
b: Positive Änderung bedeutet Verbesserung.							
c: 95 %-KI							
d: cLDA model adjustiert für Vorhandensein / Abwesenheit von Indexgelenken und Blutungsfrequenz in den vergangenen 6 Monaten vor Studieneinschluss, LS Mean.							
e: Eigene Berechnung							
cLDA: Constrained longitudinal data analysis; Haemo-QoL-A: Haemo-QoL questionnaire for adults;							
k. A.: keine Angabe; KI: Konfidenzintervall; MD: Mittelwertdifferenz; MW: Mittelwert; N: Anzahl							
ausgewerteter Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; vs.: versus							

Die Ergebnisse zu den absoluten Änderungen des Haemo-QoL-A-Gesamtscores sowie den Summenscores der Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, Sorgen und Konsequenzen von Blutungen zeigen einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII. Da keine skalenspezifisch validierten beziehungsweise etablierten Relevanzkriterien für den Gruppenunterschied wie auch keine Responderanalysen zu einer validierten beziehungsweise etablierten MID vorlagen, wurde jeweils auf die Betrachtung der standardisierten Mittelwertdifferenz (SMD in Form von Hedges' g) für die Relevanzbewertung zurückgegriffen. Weder für den Haemo-QoL-A-Gesamtscore noch für die Summenscores der Subskalen körperliche Funktionsfähigkeit, Sorgen und Konsequenzen von Blutungen lag das 95 %-KI der SMD des Gesamtschätzers vollständig oberhalb der Irrelevanzschwelle von 0,2. Irrelevante Effekte können somit für die genannten Analysen nicht ausgeschlossen werden.

Insgesamt ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einer der betrachteten Therapiestrategien.

5.2.2.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von SUE sowie Therapieabbrüchen wegen UE operationalisiert.

Darüber hinaus wurden als spezielle UEs die Rate aller Patienten mit Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) sowie die Raten aller Patienten mit Infektionen an der Kathetereinstichstelle, Thromboembolien sowie katheterassoziierten Thrombosen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Ergebnisse zu speziellen UEs lagen ausschließlich für die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) vor.

Zusätzlich wird im Folgenden die Gesamtrate von UEs deskriptiv dargestellt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 39 und Tabelle 40 enthalten die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen beziehungsweise der Ergebnisse zur Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) auf Endpunktebene. In beiden Fällen beruhte das hohe Verzerrungspotenzial jeweils auf einer unverblindeten Endpunkterhebung aufgrund des offenen Designs der SPINART-Studie. Für SUEs wurde kein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns abgeleitet.

Tabelle 39: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch / niedrig ^b
a: offenes Studiendesign, durchgehendes Monitoring aller Patienten während der Behandlungsphase hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen						
b: Für SUEs wurde kein hohes Verzerrungspotenzial aufgrund des offenen Studiendesigns abgeleitet.						
ITT: intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis						

Tabelle 40: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder)

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
SPINART	niedrig	nein ^a	ja	ja	ja	hoch
a: offenes Studiendesign, Screening der Patienten auf Hemmkörperbildung nach jeweils 3, 12, 24 und 36 Monaten Behandlungszeit beziehungsweise ad-hoc bei Vorliegen eines Verdachtsfalls aufgrund unzureichenden Ansprechens der Faktorbehandlung						
ITT: intention to treat						

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 41 finden sich die Ergebnisse zu den SUE, zu den Therapieabbrüchen wegen UE, zur Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) sowie zur Gesamtrate der UE.

Tabelle 41: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Endpunkt	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
SPINART					
UE ^a	42	25 (59,5)	42	37 (88,1)	
Abbruch wegen UE	42	0 (0)	42	0 (0)	k. A.
SUE	42	9 (21,4)	42	12 (28,6)	0,68 [0,25; 1,85] ^b ; 0,530 ^c
Hemmkörperbildung (alle Titer)	42	0 (0)	42	0 (0)	k. A.
Hemmkörperbildung (High-Responder)	42	0 (0)	42	0 (0)	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Blutungsepisoden mit Ausnahme von lebensbedrohlichen Blutungen wurden in der Studie nicht als UE dokumentiert. b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [97]) KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: odds ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; vs.: versus					

Insgesamt traten in der SPINART-Studie während der gesamten Beobachtungsdauer keine Fälle von Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse oder von Hemmkörperbildungen auf. Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Insgesamt ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen größeren oder geringeren Schaden hinsichtlich der Abbrüche wegen UE, SUE sowie Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) einer der betrachteten Therapiestrategien.

5.2.2.2.7.1 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Subgruppenanalysen lagen für die SPINART-Studie ausschließlich für den primären Endpunkt jährliche Blutungsrate vor. Im Studienbericht ist dargelegt, dass die Daten zum Endpunkt jährliche Blutungsrate schief verteilt sind (und die Varianz größer ist als der Mittelwert), sodass die Auswertung anhand einer Negativ-Binomial-Regression erfolgte. Dieses Vorgehen war angemessen.

Für die Subgruppenanalyse liegt eine solche Auswertung jedoch nicht vor und kann auch nicht selbst berechnet werden, da hierfür individuelle Patientendaten erforderlich sind. Aufgrund der Schiefe der Daten sind Mittelwertdifferenzen zur Beurteilung von Subgruppenunterschieden nicht angemessen. Im Folgenden werden Ergebnisse zu

Subgruppenauswertungen rein deskriptiv dargestellt. Tabelle 42 enthält die Ergebnisse der Subgruppenanalysen für den Endpunkt jährliche Blutungsrate nach 12 monatiger Behandlungszeit. Für die betrachteten Subgruppen zeigte sich im Wesentlichen eine Konsistenz mit dem auch bereits auf der Ebene der Gesamtpopulation beobachteten Vorteil für eine prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII.

Tabelle 42: Subgruppen für den Endpunkt jährliche Blutungsrate – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Merkmal Subgruppe	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung	
	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Min–Max]	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Min–Max]	IRR [95 %-KI]	p-Wert
SPINART (Zeitpunkt 12 Monate)						
Alter					Interaktion:	k. A.
< 18 Jahre	2	0 [0–0]	1	21,7 [21,7–21,7]	k. A.	k. A.
18–30 Jahre	19	0,7 [0,0–18,2]	21	43,8 [0,0–84,1]	k. A.	k. A.
≥ 30 Jahre	21	0 [0,0–19,8]	20	30,7 [3,3–104,1]	k. A.	k. A.
Alter zum Therapiebeginn					Interaktion:	k. A.
< 1 Jahr	20	0,0 [0,0–18,1]	20	29,2 [0,0–64,8]	k. A.	k. A.
≥ 1 Jahr	22	0,3 [0,0–19,8]	22	46,6 [7,1–104,1]	k. A.	k. A.
Anzahl Blutungen in den 12 Monaten vor Studienanfang					Interaktion:	k. A.
< 15	14	0,0 [0,0–19,8]	10	24,4 [2,9–53,7]	k. A.	k. A.
≥ 15	27	0,7 [0,0–18,2]	32	34,6 [0,0–104,1]	k. A.	k. A.
Vorliegen eines Zielgelenks für Blutungen					Interaktion:	k. A.
ja	28	0,3 [0,0–18,2]	31	43,8 [4,2–104,1]	k. A.	k. A.
nein	14	0,0 [0,0–19,8]	11	17,6 [0,0–66,9]	k. A.	k. A.
Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller. IRR: Incidence Rate Ratio; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus						

5.2.2.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 43 enthält die Information, für welche der insgesamt identifizierten patientenrelevanten Endpunkte beziehungsweise Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen und die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 43 Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Jugendlichen und Erwachsenen

Gesamtmortalität	Gesundheitszustand	Schmerz	Gelenkfunktion	Blutungen		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen						
				Schwere Blutungen	Lebensbedrohliche Blutungen		Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	Hemmkörperbildung (alle Titer)	Hemmkörperbildung (High-Responder)	Infektionen an der Kathetereinstichstelle	Thromboembolien	Katheterassoziierte Thrombosen
↔	↗	↗ ^a	- ^b	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	-	-	-

a: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der Prüfintervention nur hinsichtlich des durchschnittlichen Schmerzes über die vergangenen 4 Wochen
b: keine für die vorliegende Nutzenbewertung verwertbaren Daten berichtet
↑: Hinweis auf einen Zusatznutzen oder Hinweis auf einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↔: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet

5.2.3 Studien mit Kindern

5.2.3.1 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien

5.2.3.1.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 44 bis Tabelle 46 sind die Angaben zum Studiendesign und zum jeweils untersuchten Patientenkollektiv der eingeschlossenen Studien zum Vergleich einer prophylaktischen- gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Kindern dargestellt.

Bei beiden Studien handelt es sich um RCTs mit offenem Studiendesign. Beide Studien waren multizentrisch angelegt, bei der ESPRIT-Studie befanden sich die jeweiligen Zentren ausschließlich in Italien, bei der JOS-Studie ausschließlich in den USA.

In die ESPRIT-Studie wurden Kinder im Alter zwischen 1 und 7 Jahren mit schwerer Hämophilie A (Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität < 1 %) eingeschlossen. In die JOS-Studie wurden männliche Kleinkinder mit schwerer Hämophilie-A und einem Alter unter 30 Monaten eingeschlossen, deren Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität 2 % oder weniger in der Vorgeschichte betrug. Insgesamt betrug der Anteil der Patienten mit einer Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität kleiner als 1 % in Relation zur gesamten Studienpopulation 85 %. In beiden Studien durfte kein messbarer Inhibitor gegen Faktor VIII bei Studieneinschluss

vorliegen, zudem mussten alle Patienten einen normalen radiologischen Gelenkstatus bei normaler Gelenkfunktion aufweisen.

In der ESPRIT-Studie wurden insgesamt 45 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 23 Patienten in den Prophylaxearm und 22 Patienten in den Arm mit anlassbezogener Behandlung. Aufgrund des offenen Studiendesigns entschieden sich unmittelbar nach Bekanntwerden der Zuordnung 5 Patienten gegen eine weitere Teilnahme an der Studie, davon 2 Patienten mit Zuordnung zum Prophylaxearm und 3 Patienten mit Zuordnung zum Arm mit anlassbezogener Behandlung. In der JOS-Studie wurden insgesamt 65 Patienten im Verhältnis 1:1 randomisiert, 32 Patienten in den Prophylaxearm und 33 Patienten in den Arm mit anlassbezogener Behandlung.

Studienbehandlung

In der ESPRIT-Studie umfasste die Studienbehandlung im Prophylaxearm eine 3-mal wöchentliche intravenöse Applikation von Faktor VIII in der Dosierung von 25 IE Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung erfolgte eine intravenöse Applikation von Faktor VIII im Falle eines Auftretens von Blutungen in Dosierungsintervallen von 25 IE pro Kilogramm Körpergewicht alle 12 bis 24 Stunden bis zur kompletten Beendigung der Blutungsepisode. In der JOS-Studie umfasste die Studienbehandlung im Prophylaxearm eine intravenöse Applikation von Faktor VIII in der Dosierung von 25 IE pro Kilogramm Körpergewicht an jedem zweiten Tag. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung wurde eine sogenannte verstärkte anlassbezogene Behandlung („enhanced episodic treatment“) durchgeführt. Im Falle des Auftretens einer Blutungsepisode wurde eine Faktor-VIII-Initialdosis von 40 IE pro Kilogramm Körpergewicht sowie 2 weiteren Dosen von 20 IE pro Kilogramm Körpergewicht jeweils 24 beziehungsweise 72 Stunden nach der Initialdosis verabreicht. Im Falle von Gelenkblutungen wurden die Patienten beziehungsweise ihre Angehörigen außerdem angeregt, weitere Dosen von 20 IE pro Kilogramm Körpergewicht an jedem zweiten Tag über einen Gesamtzeitraum von maximal 4 Wochen bis zum vollständigen Abklingen von Gelenkschmerzen beziehungsweise Einschränkungen in der Gelenkmobilität anzuwenden. In beiden Studien wurde als Faktor VIII der rekombinante Faktor Octocog alfa eingesetzt.

In beiden Studien waren Möglichkeiten der Therapieanpassungen im Prophylaxearm gegeben (siehe Tabelle 45). In der ESPRIT-Studie konnten individuelle Dosisanpassungen nach Ermessen des Prüfarztes erfolgen, welche aufgrund häufig auftretender Blutungen, Rundungen auf die kleinste verfügbare Ampullengröße (500 IE/Ampulle) sowie der Aufrechterhaltung eines Faktor-VIII-Talspiegels von mehr als 1 % erfolgen konnten. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit eines Wechsels der zugeteilten Behandlung durch den Prüfarzt, wenn dieser die Behandlung aufgrund häufig auftretender Blutungsepisoden ($\geq 3/\text{Monat}$), von 3 Blutungen ins gleiche Gelenk innerhalb einer Zeitspanne von 6 Monaten, von lebensbedrohlichen Blutungsereignissen oder einer Ausbildung von Knochen- oder Knorpelschäden auf Basis radiologischer Untersuchungen als inadäquat erachtete. Insgesamt wechselten 4 Patienten aus dem Prophylaxearm im Studienverlauf zu einer anlassbezogene

Behandlung, aus dem Arm mit anlassbezogener Behandlung wechselten 5 Patienten zu einer prophylaktische Behandlung.

In der JOS-Studie bestand im Prophylaxearm bei wiederkehrenden Blutungsepisoden die Möglichkeit einer dauerhaften Dosiserhöhung auf 30 IE beziehungsweise 35 IE Faktor VIII pro Kilogramm Körpergewicht alle 2 Tage bis zum Studienende. Im Arm mit anlassbezogener Behandlung konnte eine Erhöhung jeder Einzeldosis um 5 IE pro Kilogramm Körpergewicht bei häufig wiederkehrenden Blutungsepisoden sowie bei unzureichender Blutungskontrolle eine Erhöhung der Initialdosis auf maximal 50 IE pro Kilogramm Körpergewicht erfolgen. Darüber hinaus bestand die Möglichkeit eines Wechsels von anlassbezogener Behandlung zu prophylaktischer Behandlung aufgrund einer Entwicklung eines Knochen- und / oder Knorpelschadens auf Basis radiologischer Untersuchungen, wiederkehrender lebensbedrohlicher Blutungsereignisse, dem einmaligen Auftreten eines Hemmkörpertiters größer als 25 BE beziehungsweise eines anhaltenden Hemmkörpertiters größer als 10 BE über 3 Monate hinweg. Insgesamt erfolgte die Verabreichung der Prüf- und Vergleichsintervention in beiden Studien im Rahmen des für Deutschland gültigen Zulassungsstatus [96].

Die Studienbehandlung erfolgte in der ESPRIT-Studie 10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten. Primäre Endpunkte umfassten klinisch relevante Blutungen sowie radiologisch diagnostizierte Gelenkschäden, als sekundäre Endpunkte wurden Gelenkblutungen, eine Inhibitorbildung, die Lebensqualität sowie unerwünschte Ereignisse erhoben. In der JOS-Studie erfolgte die Studienbehandlung bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres. Den primären Endpunkt stellte der Anteil der Patienten ohne radiologisch ermittelte Gelenkschäden nach 6 Jahren dar, die sekundären Endpunkte umfassten Indexgelenkblutungen, eine Inhibitorbildung, die Lebensqualität, die Anzahl der Patienten mit ZVK-Infektionen / -Komplikationen, lebensbedrohliche Blutungen sowie unerwünschte Ereignisse.

Patientencharakteristika

Tabelle 46 enthält die Charakteristika der Studienpopulationen. In beiden Studien war das mittlere Alter in beiden Behandlungsarmen vergleichbar und lag bei 4,1 Jahren in der ESPRIT-Studie und 1,6 Jahren in der JOS-Studie. In der JOS-Studie betrug der Anteil der Patienten mit einer Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität von weniger als 1 % im Prophylaxearm 91 %, im Arm mit anlassbezogener Behandlung 79 %. Für die ESPRIT-Studie lagen keine Angaben hierzu vor, eine Faktor-VIII-Restgerinnungsaktivität kleiner als 1 % war jedoch ein Einschlusskriterium der Studie. Für beide Studien lagen nur wenige Angaben zur Blutungshistorie und zur Gelenksituation zu Studienbeginn vor. Für die JOS-Studie findet sich die Angabe, dass 31 (48 %) der Patienten in der Vergangenheit bereits Gelenkblutungen hatten, der Median aller bisherigen Blutungen lag bei 4 (Spannweite 0–35). Diese Angaben liegen nicht nach Behandlungsarmen differenziert vor. Für die ESPRIT-Studie liegen keine Angaben zur Blutungshistorie vor. Aus beiden Studien waren Patienten mit bereits bestehenden Gelenkschäden ausgeschlossen. In der ESPRIT-Studie brachen 13 Patienten die Studie vorzeitig ab, 7 Patienten (33,3 %) aus dem Prophylaxearm und 6 Patienten (31,6 %)

aus dem Arm mit anlassbezogener Behandlung. In der JOS-Studie brachen 16 Patienten die Studie vorzeitig ab, 5 Patienten (16 %) aus dem Prophylaxe-arm und deutlich mehr, nämlich 11 Patienten (33 %), aus dem Arm mit anlassbezogener Behandlung, wobei Therapiewechsler von anlassbezogener Behandlung zu prophylaktischer Behandlung hier nicht berücksichtigt sind.

Tabelle 44: Eingeschlossene Studien zu Kindern – RCT, prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielkriterien ^a
ESPRIT	RCT, offen, parallel	Kinder 1–7 Jahre alt mit schwerer Hämophilie A ohne messbare Inhibitoren gegen Faktor VIII bei Studieneinschluss, Faktor-VIII-Restaktivität < 1 % und normaler Gelenkfunktion	Prophylaktische Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) 25 IE/kg ^b i. v., 3-mal wöchentlich (N = 23) Anlassbezogene Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) ≥ 25 IE/kg i. v., alle 12–24 Stunden bis zur kompletten Beendigung der Blutungsepisode (N = 22)	Studiendauer: 10 Jahre nach Einschluss des ersten Patienten	12 Zentren in Italien 12/1996–12/1999 (Rekrutierung)	Primär: klinisch relevante Blutungen ^c , Gelenkschäden ^d Sekundär: Gelenkblutungen, Hemmkörperbildung, Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Eingeschlossene Studien zu Kindern – RCT, prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Fortsetzung)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Zielkriterien ^a
JOS	RCT, offen, parallel	männliche Kleinkinder < 30 Monate alt mit schwerer Hämophilie-A ▪ Faktor-VIII-Aktivität ≤ 2 % in der Vorgeschichte ▪ ≤ 2 Blutungen in einem Indexgelenk^e ▪ normaler radiologischer Gelenkstatus bei Studieneinschluss sowie normale Gelenkfunktion ▪ keine messbaren Inhibitoren gegen Faktor VIII ▪ normale Thrombozytenzahl	Prophylaktische Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) 25 IE/kg i. v., alle 2 Tage (N = 32) ^f Anlassbezogene Behandlung: rekombinanter Faktor VIII (Octocog alfa) Initialdosis 40 IE/kg i. v. unmittelbar nach Auftreten einer Blutung, weitere 20 IE/kg i. v. 24 beziehungsweise 72 Stunden nach Beginn der Blutung, dann bei Bedarf 20 IE/kg alle 2 Tage bis zu 4 Wochen im Falle von Gelenkblutungen (N = 33) Patienten mit Faktor-VIII-Restaktivität bei Studieneinschluss < 1 %: prophylaktische Behandlung (n = 29) anlassbezogene Behandlung (n = 26)	Behandlung: bis zum Alter von 6 Jahren ± 3 Monate	14 Zentren in den USA 08/1996 – 04/2005	Primär: Anteil der Patienten ohne Index-Gelenkschäden nach 6 Jahren ^g Sekundär: Indexgelenkblutungen, Hemmkörperbildung, Lebensqualität, Anzahl Patienten mit ZVK-Infektionen / -Komplikationen, lebensbedrohliche Blutungen, unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 44: Eingeschlossene Studien zu Kindern – RCT, prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: Extrahierte primäre Zielkriterien beinhalten alle verfügbaren Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung.

b: individuelle Dosisanpassung nach Maßgabe des Prüfarztes möglich aufgrund häufig auftretender Blutungsepisoden im Studienverlauf sowie pharmakokinetischer Parameter

c: klinisch relevante Blutungen, definiert als Blutungsereignisse welche eine Intervention mit Faktor VIII erfordern

d: radiologische Veränderung von Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk

e: Indexgelenke umfassten Knie, Ellenbogen und Sprunggelenke

f: Bei Patienten mit wiederkehrenden Blutungsepisoden bestand die Möglichkeit einer dauerhaften Dosiserhöhung auf 30 IE/kg beziehungsweise 35 IE/kg bis zum Studienende

g: radiologische Veränderung von Knie-, Ellenbogen- und Sprunggelenk, bestimmt durch Aufnahmen auf Röntgenfilm sowie Magnetresonanztomografie

IE: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; ZVK: zentralvenöser Katheter

Tabelle 45: Charakterisierung der Interventionen – RCT: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII (Kinder)

Studie	Prophylaktische Behandlung	Anlassbezogene Behandlung	Mögliche Therapieanpassung
ESPRIT	Faktor VIII 25 IE/kg i. v., 3-mal wöchentlich an nicht aufeinanderfolgenden Tagen Durchbruchblutungen wurden wie Blutungen im anlassbezogenen Behandlungsarm behandelt.	Zum Zeitpunkt des Auftretens einer Blutung Faktor VIII ≥ 25 IE/kg i. v. oder mehr, alle 12–24 Stunden bis zur kompletten Beendigung der Blutungsepisode	▪ Prophylaxe-arm: individuelle Dosisanpassung nach Ermessen des Prüfarztes aufgrund eines der folgenden Gründe: ▫ häufig auftretende Blutungen ▫ Rundung auf kleinste verfügbare Ampullengröße (500 IE/Ampulle) ▫ Aufrechterhaltung eines Faktor-VIII-Talspiegels $> 1\%$ ▪ Wechsel der zugeteilten Behandlung durch den Prüfarzt, wenn dieser die Behandlung aus einem der folgenden Gründe als inadäquat erachtete: ▫ häufig auftretende Blutungsepisoden ($\geq 3/\text{Monat}$) ▫ 3 Blutungen ins gleiche Gelenk innerhalb von 6 Monaten ▫ lebensbedrohliche Blutungsereignisse ▫ Knochen- oder Knorpelschäden auf Basis radiologischer Untersuchungen
JOS	Faktor VIII 25 IE/kg i. v., alle 2 Tage bei Durchbruchblutungen einmalige Gabe von Faktor VIII 40 IE/kg i. v.	Faktor-VIII-Initialdosis 40 IE/kg i. v. unmittelbar nach Auftreten einer Blutung, weitere 20 IE/kg i. v., 24 beziehungsweise 72 Stunden nach Beginn der Blutung, dann bei Bedarf 20 IE/kg alle 2 Tage bis zu 4 Wochen bis zum vollständigen Abklingen von Symptomen im Falle von Gelenkblutungen	▪ Prophylaxe-Arm: bei wiederkehrenden Blutungsepisoden dauerhafte Dosiserhöhung auf 30 IE/kg beziehungsweise 35 IE/kg alle 2 Tage bis zum Studienende ▪ Arm mit anlassbezogener Behandlung: bei wiederkehrenden Blutungsepisoden Dosiserhöhung um 5 IE/kg bei Bedarf, bei unzureichender Blutungskontrolle Erhöhung auf maximal 50 IE/kg als Initialdosis ▪ Wechsel von anlassbezogener Behandlung in Prophylaxe-arm aufgrund von einem der folgenden Gründe: ▫ Entwicklung eines Knochen- und / oder Knorpelschadens auf Basis radiologischer Untersuchungen ▫ wiederkehrende lebensbedrohliche Blutungsereignisse ▫ einmaliges Auftreten eines Hemmkörpertiters > 25 BE ▫ anhaltender Hemmkörpertiter > 10 BE über 3 Monate
BE: Bethesda-Einheiten; IE: Internationale Einheiten; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie			

Tabelle 46: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern

Studie Gruppe	N	Alter	Alter zum Diagnose- zeitpunkt	Altersgruppe			Faktor-VIII- Restgerinnungsaktivität		Prophylak- tische Vorbehand- lung	Ethnizität	Studien- abbrecher
		MW (SD)	MW (SD)	n (%)			n (%)		%	%	n (%)
		[Jahre]	[Jahre]	≤ 36 Monate	36–60 Monate	> 60 Monate	< 1 %	1–2 %	[ja / nein]	[weiß / andere]	
ESPRIT											
prophylaktische Behandlung	21 ^a	4,1 (2,2) ^b	0,5 (0,5) ^b	8 (38)	6 (29)	7 (33)	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A.	k. A.	7 (33,3) ^{d, e}
anlassbezogene Behandlung	19 ^a	4,1 (1,8) ^b	0,7 (0,8) ^b	7 (37) ^d	6 (32)	6 (32)	k. A. ^c	k. A. ^c	k. A.	k. A.	6 (31,6) ^{d, e}
JOS											
prophylaktische Behandlung	32	1,6 (0,5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	29 (91)	3 (9)	19 / 63 ^g	75 / 25	5 (16) ^h
anlassbezogene Behandlung	33	1,6 (0,5)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	26 (79)	5 (15) ^f	9 / 64 ^g	76 / 24	11 (33) ^h
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>											
a: Randomisierte Patienten: 23 in der Prophylaxegruppe und 22 in der anlassbezogenen Gruppe. 2 Patienten in der Prophylaxegruppe und 3 in der anlassbezogenen Gruppe zogen ihre Einwilligung unmittelbar nach der Randomisierung zurück.											
b: selbst berechnet aus Angabe in Monaten											
c: Einschlusskriterium: Restgerinnungsaktivität < 1 %; unklar, ob bei allen Studienteilnehmer der Wert bekannt war.											
d: Prozentwert: eigene Berechnung.											
e: 4 Patienten in der Prophylaxe Gruppe und 5 Patienten in der anlassbezogenen Gruppe, die jeweils in die andere Therapie nach 49–87 Monaten (Durchschnitt 62 Monate) gewechselt waren, wurden weiter in der Studie beobachtet.											
f: Ein (3 %) Patient hatte eine Restgerinnungsaktivität > 2 % und bei einem war die Angabe unbekannt.											
g: Bei 19 % der Patienten in der Prophylaxe- und 27 % in der anlassbezogenen Gruppe: Angabe unbekannt											
h: Die Therapiewechsler sind hier nicht berücksichtigt. Diese sollten in der Studie bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres weiter beobachtet werden (keine Studienabbrecher), sind aber nach dem Therapiewechsel in den Auswertungen zensiert.											
k. A.: keine Angaben; MW: Mittelwert; m: männlich; N: Anzahl randomisierter (bzw. eingeschlossener) Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung											

5.2.3.1.2 Einschätzung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene

Um darzustellen, mit welcher Sicherheit sich ein Effekt oder das Fehlen eines Effektes aus einer Studie ableiten lässt, erfolgte eine Bewertung des Verzerrungspotenzials der in den Studien berichteten Ergebnisse. Die Angaben zur Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene werden in den Abschnitten zu den einzelnen Endpunkten präsentiert.

Ergebnis zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene

Tabelle 47 beinhaltet die Bewertung des Verzerrungspotenzials der beiden eingeschlossenen Studien zum Vergleich einer anlassbezogenen gegenüber einer prophylaktischen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Kindern. Für die Ergebnisse aus beiden Studien wurde auf Studienebene ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Die Vielzahl der Aspekte, die die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials begründen, stellen insgesamt die Interpretierbarkeit der Daten infrage.

Für die ESPRIT-Studie beruht die Ableitung des hohen Verzerrungspotenzials zum einen auf Unklarheiten hinsichtlich einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung für alle a priori geplanten Analysen. Die Interpretierbarkeit der Daten wird jedoch im Wesentlichen wegen der insgesamt hohen Abbrecherquote in beiden Behandlungsarmen sowie der hohen Zahl von Therapiewechslern infrage gestellt (siehe Tabelle 47). Nur 10 Patienten (43 %) aus dem Prophylaxearm beziehungsweise 8 Patienten (36 %) aus dem Arm mit anlassbezogener Therapie beendeten die Behandlung wie ursprünglich zugeordnet.

Für die JOS-Studie ergab sich die Ableitung eines hohen Verzerrungspotenzials auf Studienebene auf Basis mehrerer Faktoren. Die Verdeckung der Gruppenzuteilung blieb unklar. Sofern zu Studieneinschluss bereits ein Geschwisterkind an der Studie teilnahm, konnte für das weitere Kind eine Zuordnung zu demselben Interventionsregime ohne Randomisierung erfolgen. Im Studienbericht fehlen jedoch Angaben, ob und wie häufig diese Konstellation aufgetreten ist. Außerdem wurden sonstige Aspekte identifiziert, die die Einschätzung eines hohen Verzerrungspotenzials begründen und insgesamt die Interpretierbarkeit der Daten infrage stellen. Ein nachträgliches Amendment des Studienprotokolls (2002) nach Beginn der Studie (1996) definierte eine Zensierung von Daten für Studienabbrecher beziehungsweise Therapiewechsler, welche von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Therapie wechselten. Therapiewechsler schieden laut Amendment aus der Studie aus und erhielten keine weitere Studienmedikation mehr. Die Patienten beziehungsweise deren Eltern wurden jedoch nach Ausscheiden aus der Studie ermuntert, bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres Daten über aufgetretene Blutungen und Nebenwirkungen an die Studienzentren zu übermitteln. Die Art der Folgebehandlung wie auch die Frage, ob und wie viele Patienten nach ihrem Ausscheiden noch Daten übermittelt haben, bleiben dabei unklar. 11 Patienten (33 %) im Arm mit anlassbezogener Behandlung brachen die Studie vorzeitig ab. Dieser Anteil war etwa doppelt so hoch wie im Prophylaxearm, in dem lediglich 5 Patienten (16 %) die Studie vorzeitig abbrachen. Die mittlere Beobachtungsdauer betrug nach Angaben in der Vollpublikation im Prophylaxearm

1497 Tage gegenüber 1490 Tagen im Arm mit anlassbezogener Behandlung [68]. Es bleibt jedoch unklar, ob sich diese Angabe zur „Number of days in study“ lediglich auf den Behandlungszeitraum bis zum Studienabbruch beziehungsweise Therapiewechsel bezog oder darüber hinaus auch die Beobachtungszeit von Patienten eingeflossen ist, welche nach einem Ausscheiden aus der Studie weiterhin Daten übermittelten. Aufgrund dieser Unsicherheiten bleibt somit unklar, ob sich unterschiedlich lange Beobachtungszeiträume ergaben.

Für beide eingeschlossenen Studien sind die Daten aufgrund der beschriebenen Verzerrungsaspekte nur sehr eingeschränkt verwertbar. Die Ergebnisse werden daher in der vorliegenden Bewertung lediglich deskriptiv dargestellt. Sofern statistisch signifikante Unterschiede für einzelne Endpunkte vorliegen, wird darüber hinaus geprüft, ob diese so groß sind, dass sie nicht allein durch das Einwirken der hier beschriebenen Verzerrungsaspekte erklärbar sind. In diesen Fällen können die Ergebnisse trotz der beschriebenen Verzerrungsaspekte für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden.

Tabelle 47: Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern)

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungs- sequenz	Verdeckung der Gruppeneinteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ESPRIT	ja	ja	nein ^a	nein ^a	unklar ^{b, c}	nein ^d	hoch ^e
JOS	ja	unklar ^f	nein ^a	nein ^a	ja	nein ^{g, h, i}	hoch ^j

a: offenes Studiendesign

b: orthopädische Beurteilung der Knie, Ellenbogen und Sprunggelenke gemäß WFH Orthopaedic Joint Score laut Angaben als sekundäre Analyse geplant [67], in der Vollpublikation erfolgte jedoch keine Ergebnispräsentation

c: unvollständige Präsentation von Daten zu unerwünschten Ereignissen in der Vollpublikation

d: 2 Patienten mit Zuordnung zu Prophylaxe und 3 Patienten zur anlassbezogenen Behandlung entschieden sich unmittelbar nach der Randomisierung gegen die weitere Teilnahme an der Studie. 7 Patienten aus dem Prophylaxearm sowie 5 Patienten aus dem Arm mit anlassbezogener Behandlung brachen die Studienbehandlung im weiteren Verlauf ab. 4 weitere Patienten aus dem Prophylaxearm wechselten im Studienverlauf zu einer anlassbezogenen Behandlung, 5 Patienten aus dem Arm mit anlassbezogener Behandlung wechselten im Studienverlauf zu einer prophylaktischen Behandlung. Nur 10 Patienten (43 %) aus dem Prophylaxearm beziehungsweise 8 Patienten (36 %) aus dem Arm mit anlassbezogener Therapie beendeten die Behandlung wie ursprünglich zugeordnet.

e: ergebnisgesteuerte Berichterstattung für einen Teil der Endpunkte nicht ausgeschlossen, Patientenfluss im weiteren Studienverlauf

f: Sofern zu Studieneinschluss bereits ein Geschwisterkind an der Studie teilnahm, konnte für das weitere Kind eine Zuordnung zu demselben Interventionsregime ohne Randomisierung erfolgen. Im Studienbericht fehlen jedoch Angaben zur Fallzahl für diese Konstellation.

g: Ein nachträgliches Amendement des Studienprotokolls (2002) nach Beginn der Studie (1996) definierte eine Zensierung von Daten für Studienabbrecher beziehungsweise Therapiewechsler, welche von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Therapie wechselten. Therapiewechsler schieden jedoch aus der Studie aus und erhielten keine weitere Studienmedikation mehr, die Art der Folgebehandlung bleibt somit unklar.

h: 5 Patienten (16 %) aus dem Prophylaxearm und 11 Patienten (33 %) aus dem Arm mit anlassbezogener Behandlung brachen die Studienbehandlung vorzeitig ab. Die Datenlage zur mittleren Beobachtungsdauer blieb jedoch unklar.

i: In Studienprotokollen wurde die Durchführung von Interimsanalysen geplant, welche jedoch nicht berichtet werden.

j: unklare Verdeckung der Gruppeneinteilung, unterschiedlicher Patientenfluss in den Behandlungsarmen im Studienverlauf bei unklarer Datenlage zur Beobachtungsdauer.

5.2.3.2 Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten

5.2.3.2.1 Gesamtmortalität

Aus den beiden Studien lagen Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtmortalität vor. Die Studien waren nicht darauf ausgelegt, die Gesamtmortalität zu untersuchen, daher wurden für die vorliegende Nutzenbewertung die berichteten Todesfälle herangezogen.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zur Gesamtmortalität

Tabelle 48 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu den Todesfällen auf Endpunktebene. Aufgrund der auf Studienebene beschriebenen Verzerrungsaspekte ist die Interpretierbarkeit der Daten infrage zu stellen und die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt (siehe Abschnitt 5.2.3.1.2).

Tabelle 48: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Gesamtmortalität

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
ESPRIT	Todesfälle wurden nicht berichtet					
JOS	hoch ^a	nein ^b	nein ^c	ja	ja	hoch
a: Die Interpretierbarkeit der Daten ist aufgrund der in Abschnitt 5.2.3.1.2 beschriebenen Verzerrungsaspekte infrage zu stellen. Die Ergebnisse werden daher in der vorliegenden Bewertung lediglich deskriptiv dargestellt. Sofern statistisch signifikante Unterschiede für einzelne Endpunkte vorliegen, wird jedoch geprüft, ob diese so groß sind, dass sie nicht allein durch das Einwirken der beschriebenen Verzerrungsaspekte erklärbar sind. b: offenes Studiendesign, durchgängiges Monitoring der Patienten während der Behandlungsphase hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen c: Ein nachträgliches Amendement des Studienprotokolls (2002) nach Studienbeginn (1996) sah eine Zensierung von Daten für Studienabbrecher beziehungsweise Therapiewechsler vor, welche von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Behandlung wechselten. Zwar wird im Studienprotokoll die Möglichkeit eines Wechsels von anlassbezogener Behandlung zu prophylaktischer Behandlung beschrieben, die Patienten schieden jedoch zu diesem Zeitpunkt aus der Studie aus und erhielten keine weitere Studienmedikation mehr. Die Patienten beziehungsweise deren Eltern wurden jedoch ermuntert, über den Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie hinaus bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres Daten über aufgetretene Blutungen und Komplikationen zu übermitteln. Insgesamt bleibt damit unklar, welche genaue Folgebehandlung Therapiewechsler erhielten. Darüber hinaus fehlen Angaben zur genauen Anzahl der Patienten, welche nach einem Ausscheiden aus der Studie tatsächlich Daten übermittelten. ITT: intention to treat						

Ergebnisse zur Gesamtmortalität

In Tabelle 49 sind die Ergebnisse zu den Todesfällen dargestellt.

Tabelle 49: Ergebnisse zu Mortalität – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern

Endpunkt Studie	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Gesamt mortalität					
ESPRIT	21	k. A.	19	k. A.	k. A.
JOS	32	0 (0)	33	0 (0)	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: Odds Ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Während der gesamten Beobachtungsdauer traten in der JOS-Studie keine Todesfälle auf. In der Publikation zur ESPRIT-Studie wurden Todesfälle nicht berichtet. Es bestand jedoch die Annahme, dass im Verlauf der Studienbehandlung keine Todesfälle auftraten.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage konnte zur Gesamtmortalität keine Aussage zum Zusatznutzen der betrachteten Therapiestrategien abgeleitet werden.

5.2.3.2.2 Gesundheitszustand

Der Gesundheitszustand wurde in den für den vorliegenden Rapid Report eingeschlossenen Studien zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Kindern nicht untersucht.

5.2.3.2.3 Schmerz

Schmerz wurde in den für den vorliegenden Rapid Report eingeschlossenen Studien zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Blutgerinnungsfaktoren bei Kindern nicht untersucht.

5.2.3.2.4 Gelenkfunktion

Die eingeschlossenen Studien lieferten keine verwertbaren Daten zu diesem patientenrelevanten Endpunkt (siehe Abschnitt 5.3.1.2).

5.2.3.2.5 Blutungen

Schwere Blutungen

Der Endpunkt schwere Blutungen wurde anhand der jährlichen Rate der beobachteten Blutungsepisoden operationalisiert (siehe Anhang D).

Lebensbedrohliche Blutungen

Der Endpunkt lebensbedrohliche Blutungen wurde anhand der Gesamtrate der beobachteten Blutungsepisoden im Bereich des Gehirns sowie der inneren Organe operationalisiert (siehe Anhang D).

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu Blutungen

Tabelle 50 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu schweren Blutungen beziehungsweise lebensbedrohlichen Blutungen auf Endpunktebene. Aufgrund der auf Studienebene beschriebenen Verzerrungsaspekte ist die Interpretierbarkeit der Daten infrage zu stellen und die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt (siehe Abschnitt 5.2.3.1.2).

Darüber hinaus wurden auf Endpunktebene zusätzliche Verzerrungsaspekte identifiziert. Die Dokumentation aufgetretener Blutungen erfolgte jeweils unverblindet gegenüber der Behandlung: in der ESPRIT-Studie mittels Patiententagebuch durch die Patienten selbst beziehungsweise ihre Eltern sowie in der JOS-Studie durch regelmäßige Telefoninterviews mit dem Patienten selbst beziehungsweise dessen Eltern. In beiden Studien wurde zudem das ITT-Prinzip bei der Auswertung nicht adäquat umgesetzt.

Tabelle 50: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: Blutungen

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
ESPRIT	hoch ^a	nein ^b	nein ^c	ja	ja	hoch
JOS	hoch ^a	nein ^d	nein ^e	ja	ja	hoch

a: Die Interpretierbarkeit der Daten ist aufgrund der in Abschnitt 5.2.3.1.2 beschriebenen Verzerrungsaspekte infrage zu stellen. Die Ergebnisse werden daher in der vorliegenden Bewertung lediglich deskriptiv dargestellt. Sofern statistisch signifikante Unterschiede für einzelne Endpunkte vorliegen, wird jedoch geprüft, ob diese so groß sind, dass sie nicht allein durch das Einwirken der beschriebenen Verzerrungsaspekte erklärbar sind.

b: offenes Studiendesign, Dokumentation aufgetretener Blutungen in einem Patiententagebuch durch die Patienten selbst beziehungsweise ihre Eltern, Abgleich des Tagebuchs mit den Behandlern alle 3 Monate.

c: Insgesamt 5 Patienten verweigerten nach der Randomisierung eine Behandlung mit dem Studienmedikament; 2 aus der Prophylaxegruppe und 3 aus der Gruppe mit anlassbezogener Behandlung. Es wird eine Auswertung auf Basis der Patienten präsentiert, welche auch tatsächlich eine Behandlung mit dem Studienmedikament erhalten haben.

d: Dokumentation von Blutungsereignissen durch regelmäßige Telefoninterviews mit dem Patienten selbst beziehungsweise den Eltern der Patienten

e: Ein nachträgliches Amendement des Studienprotokolls (2002) nach Studienbeginn (1996) sah eine Zensierung von Daten für Studienabbrecher beziehungsweise Therapiewechsler vor, welche von einer anlassbezogenen zu einer prophylaktischen Behandlung wechselten. Zwar wird im Studienprotokoll die Möglichkeit eines Wechsels von anlassbezogener- zu prophylaktischer Behandlung beschrieben, die Patienten schieden jedoch zu diesem Zeitpunkt aus der Studie aus und erhielten keine weitere Studienmedikation mehr. Patienten beziehungsweise deren Eltern wurden jedoch ermuntert, über den Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie hinaus bis zum Alter von 6. Jahren Daten über aufgetretene Blutungen und Komplikationen zu übermitteln. Insgesamt bleibt damit unklar, welche genaue Folgebehandlung Therapiewechsler erhielten. Darüber hinaus fehlen Angaben zur genauen Anzahl der Patienten, welche nach einem Ausscheiden aus der Studie tatsächlich Daten übermittelten.

ITT: intention to treat

Ergebnisse zu Blutungen

In Tabelle 51 sind die Ergebnisse zu schweren- und lebensbedrohlichen Blutungen dargestellt.

Tabelle 51: Ergebnisse zu Blutungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern

Endpunkt Studie	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Min–Max]	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Min–Max]	Effektmaß [95 %-KI]; p-Wert
jährliche Blutungsrate					
ESPRIT	21	4,0 [k. A.]	19	12,0 [k. A.]	k. A.; < 0,01 ^a
JOS	32	1,2 [0,0–27,6]	33	17,1 [1,2–40,6]	k. A.; < 0,001 ^b
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
lebensbedrohliche Blutungen					
ESPRIT	21	0 (0)	19	0 (0)	k. A.
JOS ^c	32	0 (0)	33	3 (9)	0,13 [0; 2,7] ^d ; 0,238 ^e
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i>					
a: keine Angaben zum verwendeten statistischen Verfahren					
b: Wilcoxon-Rangsummen-Test					
c: Komponente des kombinierten Endpunkts Therapieversagen: rezidivierende lebensbedrohliche Blutungen					
d: Eigene Berechnung, Odds Ratio mit Stetigkeitskorrektur					
e: exakter Test nach Fisher					
k. A.: keine Angaben; IRR: Incidence Rate Ratio; KI: Konfidenzintervall; M: Median; Min: Minimum; Max: Maximum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Schwere Blutungen

Die Ergebnisse aus beiden Studien zur jährlichen Rate der beobachteten Blutungen zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII.

Von einer metaanalytischen Zusammenfassung der Ergebnisse zu schweren Blutungen wurde an dieser Stelle abgesehen, da sich die Therapieregime in den jeweiligen Kontrollarmen deutlich voneinander unterschieden (siehe Abschnitt 5.2.2.1.1).

Aufgrund des großen Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen in beiden Studien, welcher nicht mehr allein durch Verzerrung erklärbar erscheint, wird das Ergebnis zu diesem Endpunkt zur Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen. Für den Endpunkt schwere Blutungen ergibt sich daher ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie mit Faktor VIII.

Lebensbedrohliche Blutungen

Die Ergebnisse zur Gesamtrate der lebensbedrohlichen Blutungsepisoden aus der JOS-Studie zeigten keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Während der Behandlungsdauer erlitten 3 Patienten unter einer anlassbezogenen Behandlung ein lebensbedrohliches Blutungsereignis, davon 2 Patienten in Form von Gehirnblutungen und ein Patient in Form einer gastrointestinalen Blutung. Unter der prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII trat kein lebensbedrohliches Blutungsereignis auf. In der ESPRIT-Studie traten im gesamten Behandlungsverlauf keine lebensbedrohlichen Blutungsereignisse auf. Aufgrund der unzureichenden Datenlage konnte für lebensbedrohliche Blutungen keine Aussage zum Zusatznutzen der betrachteten Therapiestrategien abgeleitet werden.

Ergebnisse zu Blutungen (weitere Operationalisierungen)

In Tabelle 52 werden weitere verfügbare Analysen aus den beiden Studien zum Endpunkt Blutungshäufigkeit deskriptiv dargestellt. Dabei handelt es sich um eine differenzierte Auswertung in Abhängigkeit vom Ort (Gelenke beziehungsweise Indexgelenke) der aufgetretenen Blutungsereignisse.

Tabelle 52: Blutungen (weitere Operationalisierungen) – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern

Operationalisierung Studie	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Min–Max]	N	Anzahl Ereignisse pro Patient / Jahr M [Min–Max]	Effektmaß [95 %-KI]; p- Wert
jährliche Gelenkblutungsrate					
ESPRIT	21	1,0 [k. A.]	19	5,5 [k. A.]	k. A.
JOS	32	k. A.	33	k. A.	k. A.
jährliche Rate der Indexgelenkblutungen ^a					
ESPRIT	21	k. A.	19	k. A.	k. A.
JOS	32	0,2 [0,0–5,9]	33	4,4 [0,2–12,9]	k. A.; < 0,001 ^b
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Gelenkblutungen					
ESPRIT	21	14 (66,7) ^c	19	16 (84,2) ^c	0,38 [0,08; 1,73] ^d ; 0,238 ^e
JOS	32	k. A.	33	k. A.	k. A.
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Indexgelenke entsprachen gemäß Definition im Studienbericht jeweils beide Sprunggelenke, Knie und Ellenbogen b: Wilcoxon-Rangsummen-Test c: Prozente selbst berechnet d: eigene Berechnung e: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [97]) k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; M: Median; Max: Maximum; Min: Minimum; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

5.2.3.2.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Insgesamt lagen keine verwertbaren Daten für die vorliegende Nutzenbewertung zu diesem patientenrelevanten Endpunkt vor. In der ESPRIT-Studie blieb unklar, von wievielen Eltern und Patienten Angaben zur Lebensqualität eingegangen sind. Zudem erfolgte lediglich eine einmalige Erhebung am Studienende mittels Haemo-QoL Fragebogen. Es fehlt jedoch eine Baseline-Erhebung. Es In der JOS-Studie wurden keine Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Aufgrund der unzureichenden Datenlage konnte für die gesundheitsbezogene Lebensqualität keine Aussage zum Zusatznutzen der betrachteten Therapiestrategien abgeleitet werden.

5.2.3.2.7 Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Der Endpunkt unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurde anhand von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE) sowie Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse (UE) operationalisiert. Für die JOS-Studie ergab sich die Besonderheit, dass Hospitalisierungen im Studienverlauf nicht wie üblich als SUE dokumentiert wurden. Im Studienbericht lag eine gesonderte Auswertung zur Rate aller Patienten vor, welche im Beobachtungszeitraum hospitalisiert wurden. Darüber hinaus bestand eine Unstimmigkeit zwischen den Darstellungen im Studienbericht und in der Vollpublikation bezüglich der Erfassung von Hospitalisierungen als SUEs: In der Publikation wurden die Hospitalisierungen im Gegensatz zum Studienbericht als SUE erfasst. Da Hospitalisierungen in jedem Falle als patientenrelevantes Ereignis aufzufassen sind, wurden die gesonderten Ergebnisse zu Hospitalisierungen aus dem Studienbericht in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen.

Darüber hinaus wurden als spezielle UEs die Rate aller Patienten mit Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) sowie die Raten aller Patienten mit Infektionen an der Kathetereinstichstelle, Thromboembolien sowie katheterassoziierten Thrombosen für die vorliegende Bewertung herangezogen. Ergebnisse zu speziellen UEs lagen für die Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) sowie für Infektionen an der Kathetereinstichstelle vor.

Zusätzlich wird im Folgenden die Gesamtrate der UEs deskriptiv dargestellt.

Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

Tabelle 53 enthält die Angaben zum Verzerrungspotenzial der Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen auf Endpunktebene. Aufgrund der auf Studienebene beschriebenen Verzerrungsaspekte ist die Interpretierbarkeit der Daten nicht gegeben und die Ergebnisse werden deskriptiv dargestellt (siehe Abschnitt 5.2.3.1.2).

Darüber hinaus wurden auf Endpunktebene zusätzliche Verzerrungsaspekte identifiziert. Die Dokumentation von unerwünschten Ereignissen erfolgte jeweils unverblindet. In beiden Studien wurde zudem das ITT-Prinzip bei der Auswertung nicht adäquat umgesetzt. Die Vollpublikation zur ESPRIT-Studie berichtete lediglich Teilergebnisse zu UEs. Insbesondere fehlt eine zusammenfassende Präsentation von Ergebnissen zu SUEs.

Tabelle 53: Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene: unerwünschte Ereignisse

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte, die Verzerrungen verursachen können	Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene
ESPRIT	hoch ^a	nein ^b	nein ^c	unklar ^d	ja	hoch
JOS	hoch ^a	nein ^b	nein ^e	ja	ja	hoch

a: Die Interpretierbarkeit der Daten ist aufgrund der in Abschnitt 5.2.3.1.2 beschriebenen Verzerrungsaspekte infrage zu stellen. Die Ergebnisse werden daher in der vorliegenden Bewertung lediglich deskriptiv dargestellt. Sofern statistisch signifikante Unterschiede für einzelne Endpunkte vorliegen, wird jedoch geprüft, ob diese so groß sind, dass sie nicht allein durch das Einwirken der beschriebenen Verzerrungsaspekte erklärbar sind.

b: offenes Studiendesign, durchgängiges Monitoring der Patienten während der Behandlungsphase hinsichtlich des Auftretens von unerwünschten Ereignissen.

c: Insgesamt 5 Patienten verweigerten nach der Randomisierung eine Behandlung mit dem Studienmedikament; 2 aus der Prophylaxegruppe und 3 der Gruppe mit anlassbezogener Behandlung. Es wird eine Auswertung auf Basis der Patienten präsentiert, welche auch tatsächlich eine Behandlung mit dem Studienmedikament erhalten haben.

d: In der Vollpublikation wird lediglich eine Auswahl der aufgetretenen spezifischen UEs berichtet. Eine zusammenfassende Übersicht über die aufgetretenen SUE wird nicht präsentiert

e: Ein nachträgliches Amendement des Studienprotokolls (2002) nach Studienbeginn (1996) sah eine Zensurierung von Daten für Studienabbrecher beziehungsweise Therapiewechsler vor, welche von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Behandlung wechselten. Zwar wird im Studienprotokoll die Möglichkeit eines Wechsels von anlassbezogener Behandlung zu prophylaktischer Behandlung beschrieben, die Patienten schieden jedoch zu diesem Zeitpunkt aus der Studie aus und erhielten keine weitere Studienmedikation mehr. Die Patienten beziehungsweise deren Eltern wurden jedoch ermuntert, über den Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie hinaus bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres Daten über aufgetretene Blutungen und Komplikationen zu übermitteln. Insgesamt bleibt damit unklar, welche genaue Folgebehandlung Therapiewechsler erhielten. Darüber hinaus fehlen Angaben zur genauen Anzahl der Patienten, welche nach einem Ausscheiden aus der Studie tatsächlich Daten übermittelten.

ITT: intention to treat; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis

Ergebnisse zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen

In Tabelle 54 sind die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen dargestellt.

Tabelle 54: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern

Endpunkt Studie	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
UE					
ESPRIT	21	k. A.	19	k. A.	
JOS	32	23 (71,9)	33	23 (69,7)	
Abbruch wegen UE					
ESPRIT	21	k. A.	19	k. A.	k. A.
JOS	32	2 (6,3) ^c	33	3 (9,1) ^c	0,67 [0,10; 4,28] ^a ; 0,764 ^b
SUE					
ESPRIT	21	k. A.	19	k. A.	k. A.
JOS	32	2 (6,3)	33	4 (12,1)	0,48 [0,08; 2,84] ^a ; 0,525 ^b
Hospitalisierungen					
ESPRIT	21	k. A.	19	k. A.	k. A.
JOS ^d	32	21 (65)	33	23 (70)	0,83 [0,29; 2,35] ^a ; 0,804 ^b
Anzahl Patienten mit ZVK-Infektionen / - Komplikationen					
ESPRIT ^e	21	6 (28,6) ^c	19	0 (0)	16,35 [0,85; 313,34] ^f ; 0,013 ^b
JOS ^g	32	6 (18,8) ^c	33	6 (18,2) ^c	1,04 [0,30; 3,64] ^h ; 0,953 ⁱ
Hemmkörperbildung (alle Titer)					
ESPRIT	21	3 (14,3)	19	2 (10,5)	1,42 [0,21; 9,55] ^a ; 0,766 ^b
JOS	32	4 (12,5) ^{c, j}	33	5 (15,2) ^c	0,80 [0,19; 3,29] ^a ; 0,825 ^b
Hemmkörperbildung (High-Responder)					
ESPRIT	21	k. A.	19	k. A.	k. A.
JOS ^k	32	2 (6)	33	0 (0)	5,49 [0,25; 118,98] ^f ; 0,153 ^b

(Fortsetzung)

Tabelle 54: Ergebnisse zu Nebenwirkungen – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern (Fortsetzung)

Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.

a: eigene Berechnung

b: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [97])

c: Prozente selbst berechnet

d: Unstimmigkeit zwischen Studienbericht und Vollpublikation [68] bezüglich Erfassung der Hospitalisierungen als SUEs (im Studienbericht werden die Hospitalisierungen nicht als SUE erfasst, in der Publikation schon)

e: 10 Patienten im Prophylaxearm und kein Patient im Arm mit anlassbezogener Behandlung hatten einen ZVK.

f: eigene Berechnung, Odds Ratio mit Stetigkeitskorrektur

g: 29 Patienten im Prophylaxearm und 25 Patienten im Arm mit anlassbezogener Behandlung hatten einen ZVK.

h: Eigene Berechnung

i: p-Wert aus Chi-Quadrat-Test

j: Ein Patient im Prophylaxearm hatte schon vor Anfang der Behandlung, aber nach dem Screening eine dokumentierte Hemmkörperbildung.

k: Studienabbruch wegen positiver Hemmkörperbildung mit mindestens 25 BE oder mindestens 10 BE über 3 Monate (Komponente des kombinierten Endpunkts Therapieversagen)

BE: Bethesda-Einheiten; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; N: Anzahl ausgewerteter Patienten;

n: Anzahl Patienten mit Ereignis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; ZVK: Zentralvenenkatheter; vs.: versus

Für die ESPRIT-Studie lagen ausschließlich Ergebnisse zu den spezifischen UEs Hemmkörperbildung (alle Titer) sowie Anzahl der Patienten mit ZVK-Infektionen vor. Lediglich das Ergebnis zur Anzahl der Patienten mit ZVK-Infektionen war statistisch signifikant. Aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials sind die Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen aus der ESPRIT-Studie nicht interpretierbar und wurden rein deskriptiv dargestellt. Außerdem werden Nebenwirkungen der ESPRIT-Studie unvollständig berichtet: Auswertungen zu den Gesamtraten von UE, SUE und Abbrüchen wegen UE fehlen vollständig. Die deskriptiv berichteten Ergebnisse aus der JOS-Studie zur Gesamtrate der UE, Therapieabbrüchen wegen UE, SUE, Hospitalisierungen, Infektionen an der Kathetereinstichstelle sowie Hemmkörperbildung (alle Titer sowie High-Responder) waren ausnahmslos nicht statistisch signifikant. Für die JOS-Studie war aufgrund einer unklaren Datenlage zur Beobachtungsdauer zu befürchten, dass sich die Beobachtungszeiten in beiden Behandlungsgruppen bedeutsam unterschieden. Da zeitadjustierte Auswertungen für die unerwünschten Ereignisse wie zum Beispiel in Form von Überlebenszeitanalysen in den zur Verfügung stehenden Studienunterlagen nicht vorlagen, waren die Ergebnisse insgesamt nicht interpretierbar.

Zusammenfassend konnte aufgrund der unzureichenden Datenlage für unerwünschte Ereignisse keine Aussage zum Schaden der betrachteten Therapiestrategien abgeleitet werden.

5.2.3.3 Zusammenfassung der Beleglage

Tabelle 55 enthält die Information, für welche der insgesamt identifizierten patientenrelevanten Endpunkte beziehungsweise Operationalisierungen Daten für die vorliegende Nutzenbewertung vorlagen und die Zusammenfassung der Beleglage.

Tabelle 55: Zusammenfassung der Beleglage zum Vergleich prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten bei Kindern

Gesamtmortalität	Gesundheitszustand	Schmerz	Gelenkfunktion	Blutungen		Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen						
				Schwere Blutungen	Lebensbedrohliche Blutungen		Schwerwiegende UE	Abbruch wegen UE	Hemmkörperbildung (alle Titer)	Hemmkörperbildung (High-Responder)	Infektionen an der Kathetereinstichstelle	Thromboembolien	katheterassoziierte Thrombosen
- ^a	-	-	- ^b	↗	- ^a	- ^b	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	- ^a	-	-

a: berichtete Daten aufgrund einer Vielzahl von Aspekten, welche insgesamt ein hohes Verzerrungspotenzial begründen, nicht interpretierbar
b: keine verwertbaren Daten berichtet
↗: Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder Anhaltspunkt für einen geringeren Schaden der Prüfintervention
↔: kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen oder geringeren Schaden der Prüfintervention
-: keine Daten berichtet

5.3 Diskussion

Ziel der vorliegenden Untersuchung war die Nutzenbewertung einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Langzeitbehandlung mit Faktorpräparaten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B.

5.3.1 Informationsbasis und Datenqualität

Für die vorliegende Nutzenbewertung lagen ausschließlich Studien vor, welche eine prophylaktische gegenüber einer anlassbezogenen Langzeitbehandlung mit Faktor VIII bei Patienten mit schwerer Hämophilie A untersuchten. Keine der Studien untersuchte Patienten mit Hämophilie B.

Es zeigte sich, dass kontrollierte Langzeitstudien nur selten von Herstellern selbst durchgeführt wurden, eine Ausnahme bildete hier die SPINART-Studie. Die beiden übrigen Studien (ESPRIT und JOS), die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, waren jeweils unabhängig durchgeführte Studien (Investigator-Initiated Trials).

5.3.1.1 Unpublizierte Daten

Aus der SPINART-Studie zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII bei Jugendlichen und Erwachsenen lagen für einen Teil der patientenrelevanten Endpunkte nur unpublizierte Daten vor. Wie bereits in Abschnitt 5.2.2.1.1 beschrieben, sah das Protokoll eine Auswertung des primären Endpunkts Blutungshäufigkeit zu einem Zeitpunkt vor, zu dem alle randomisierten Patienten mit Ausnahme derer, welche die Behandlung zwischenzeitlich abbrachen, eine Studienbehandlung von einem Jahr abgeschlossen haben. Dieser Datenschnitt erfolgte am 27.09.2011 und die Ergebnisse aus dieser Analyse wurden im Jahr 2013 publiziert [70]. Die Auswertung der übrigen Endpunkte sollte hingegen gemäß Studienprotokoll erst nach Abschluss einer insgesamt 36-monatigen Behandlungszeit erfolgen. Der finale Studienbericht nach Beendigung der Studie wurde im April 2014 erstellt und vom Hersteller für die vorliegende Bewertung zur Verfügung gestellt [63]. Darüber hinaus liegt ein Ergebnisbericht in einem Studienregister vor [22], welcher jedoch nur zu einem Teil über die in der Studie untersuchten Endpunkte berichtet.

Für die JOS-Studie zum Vergleich einer prophylaktischen- gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern wurde von einem Hersteller ebenfalls ein Studienbericht für die vorliegende Bewertung zur Verfügung gestellt [61]. Für einen Teil der patientenrelevanten Endpunkte zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen lagen somit unpublizierte Daten vor, welche bisher weder in der zur Studie vorliegenden Vollpublikation [87] noch in öffentlich verfügbaren Zulassungsunterlagen [53] präsentiert wurden.

5.3.1.2 Endpunkte

Radiologische Gelenkscores

In den Studien SPINART, ESPRIT und JOS erfolgte jeweils eine radiologische Erfassung von strukturellen Gelenkveränderungen. Die Schweregradeinteilung der Gelenkveränderungen beruht dabei ausschließlich auf Auswertungen mittels bildgebender Verfahren wie Röntgenaufnahmen [98,99] oder Magnetresonanztomografie [100,101]. Validierungsstudien, welche eine eindeutige Korrelation des Schweregrads aus bildgebender Evaluation mit einer klinischen Symptomatik belegen, wurden nicht identifiziert. Eine Validität des Surrogats „radiologische Veränderungen“ für eine symptomatische Gelenkfunktionsverschlechterung konnte somit nicht abgeleitet werden.

Gemäß den Methoden des IQWiG [102] müssen jedoch bestimmte Voraussetzungen erfüllt sein, damit ein Surrogatendpunkt im Rahmen der Nutzenbewertung berücksichtigt werden kann. Dabei muss gezeigt worden sein, „dass der Effekt einer Intervention mit vergleichbarem Wirkmechanismus auf den zu ersetzenden patientenrelevanten Endpunkt durch den Effekt auf den Surrogatendpunkt in einem ausreichenden Maß erklärt“ wurde [103].

Eine Voraussetzung, um strukturelle Gelenkveränderungen zu minimieren oder zu verhindern, könnte eine radiologische Nullprogression (= Anteil von Patienten ohne

radiografische Veränderung) sein. Ob diese einen validen Surrogatendpunkt für das Auftreten von strukturellen Gelenkveränderungen darstellt, ist derzeit aber unklar. Die Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression sind dennoch ergänzend in Anhang E dargestellt.

Funktionelle Gelenkscores

In der SPINART-Studie wurde der funktionelle Gelenkstatus auf Basis der Colorado Adult Joint Assessment Scale (CAJAS) evaluiert. Der CAJAS-Score stellt ein komplexes Konstrukt zur Erfassung von strukturellen und funktionalen Gelenkveränderungen dar und besteht aus insgesamt 11 Unteritems [104]. Verschiedene diagnostizierte pathologische Veränderungen an den untersuchten Gelenken werden in von Abhängigkeit ihrer jeweiligen Ausprägung mit einem Score bewertet. Die Bewertungen aus den Einzeluntersuchungen werden abschließend in einem Summenscore zusammengefasst, wobei steigende Werte eine zunehmende Verschlechterung der Gelenkfunktion abbilden sollen. Die Aussagekraft des CAJAS-Scores blieb jedoch unklar, da Validierungen bisher noch nicht durchgeführt [104,105] beziehungsweise nicht abgeschlossen wurden [106]. In den Studienunterlagen zur SPINART-Studie war zudem beschrieben, dass aus dem ursprünglich aus 11 Items bestehenden CAJAS-Score auf Verlangen der FDA 2 Items aus der Gesamtbewertung herausgenommen wurden [63]. Aufgrund dieser Unsicherheiten waren die Ergebnisse aus der SPINART-Studie zum funktionellen Gelenkstatus mittels CAJAS-Score nicht verwertbar. Insgesamt lieferte somit keine der eingeschlossenen Studien verwertbare Auswertungen zur Gelenkfunktion.

5.3.1.3 Besondere Aspekte des Verzerrungspotenzials: Möglichkeit eines Therapiewechsels sowie Studienabbrüche

In den Studien ESPRIT und JOS bestand für Patienten die Möglichkeit eines vorzeitigen Therapiewechsels in den anderen Behandlungsarm, sofern sich die zu Studieneinschluss zugeteilte Therapiestrategie nach Einschätzung des Prüfarztes als unzureichend erwies. In beiden Studien wurden die Kriterien für einen Therapiewechsel vorab definiert. In der ESPRIT-Studie konnte ein Therapiewechsel nach Vorliegen eines der folgenden Kriterien erfolgen: häufig auftretende Blutungsepisoden (≥ 3 /Monat), 3 Blutungen ins gleiche Gelenk innerhalb einer Zeitspanne von 6 Monaten, Auftreten von lebensbedrohlichen Blutungsereignissen beziehungsweise Ausbildung von Knochen- oder Knorpelschäden auf Basis radiologischer Untersuchungen. Ein Therapiewechsel zwischen beiden untersuchten Therapiestrategien war möglich, also sowohl von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII als auch in umgekehrter Richtung.

In der JOS-Studie bestand die Möglichkeit eines Therapiewechsels bei Vorliegen eines der folgenden Kriterien: Entwicklung eines Knochen- und / oder Knorpelschadens auf Basis radiologischer Untersuchungen, wiederkehrende lebensbedrohliche Blutungsereignisse, einmaliges Auftreten eines Hemmkörpertiters von mehr als 25 BE beziehungsweise eines anhaltenden Hemmkörpertiters von mehr als 10 BE über eine Zeitspanne von 3 Monaten. Im Unterschied zur ESPRIT-Studie konnte jedoch ein Therapiewechsel nur von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII erfolgen.

Für die Auswertung wurden Werte der Patienten mit Therapiewechsel jedoch nicht gesondert berücksichtigt. In der JOS-Studie wurden die Patienten beispielsweise wie Studienabbrecher berücksichtigt und es erfolgte eine Zensurierung der Daten zum Zeitpunkt des Therapiewechsels. Das Studienprotokoll sah jedoch eine weitere Beobachtung der Patienten hinsichtlich aufgetretener Blutungsepisoden und Nebenwirkungen bis zum Erreichen des 6. Lebensjahres vor. Die Eltern sollten auch unter Gewährung finanzieller Zuwendungen dazu animiert werden, entsprechende Daten an das Studienzentrum zu übermitteln. Insgesamt blieb jedoch mangels Daten in den zur Verfügung stehenden Studienunterlagen unklar, wie viele Patienten genau aus dem Arm mit anlassbezogener Behandlung einen Therapiewechsel hin zu einer prophylaktischen Therapie mit Faktor VIII vollzogen und weiterhin Beobachtungsdaten übermittelten. Da die Patienten nach dem Therapiewechsel aus der Studie ausschieden und keine weitere Studienmedikation mehr zur Verfügung gestellt bekamen, blieb zudem unklar, ob diese überhaupt eine dauerhafte Prophylaxe mit Faktor VIII erhielten. In der ESPRIT-Studie hingegen wurden Werte auch nach einem Therapiewechsel gemäß ITT-Prinzip in die Gesamtanalyse einbezogen.

Als problematisch für das Verzerrungspotenzial wurde in der JOS-Studie zudem die zum Teil stark unterschiedliche Häufigkeit von Patienten in den Behandlungsgruppen angesehen, für die ein Studienabbruch notwendig geworden war beziehungsweise die einen Therapiewechsel vollzogen hatten. Der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen betrug etwa 17 Prozentpunkte und trat häufiger in der Gruppe mit anlassbezogener Behandlung auf (33 % Abbrecher gegenüber 16 % in der Gruppe mit prophylaktischer Behandlung). Die mittlere Beobachtungsdauer betrug nach Angaben in der Vollpublikation im Prophylaxe-arm 1497 Tage gegenüber 1490 Tagen im Arm mit anlassbezogener Behandlung [68]. Es bleibt jedoch unklar, ob sich diese Angabe zur „Number of days in study“ lediglich auf den Behandlungszeitraum bis zum Studienabbruch beziehungsweise Therapiewechsel bezog oder darüber hinaus auch die Beobachtungszeit von Patienten eingeflossen ist, welche nach einem Ausscheiden aus der Studie weiterhin Daten übermittelten. Es bleibt somit unklar, ob sich insgesamt die Beobachtungszeiten in beiden Gruppen bedeutsam unterscheiden. Aus diesem Grund stellen über naive Proportionen geschätzte Effekte hier möglicherweise keine adäquate Auswertung dar. Für die Endpunkte zur Gesamtmortalität, zu UEs und lebensbedrohlichen Blutungen bedeutet dies, dass keine verwertbaren Ergebnisse für die Nutzenbewertung vorlagen. Adäquat wären hier zeitadjustierte Auswertungen zum Beispiel in Form von Überlebenszeitanalysen gewesen. Solche Auswertungen waren jedoch in den zur JOS-Studie zur Verfügung stehenden Studienunterlagen nicht enthalten.

In der ESPRIT-Studie wird bei der Einbeziehung von Werten nach einem Therapiewechsel zwar der ITT-Aspekt berücksichtigt. Es kann aber hier zu einem überlagerten Effekt durch die nach dem Wechsel verabreichte Therapie kommen, sodass der Effekt der Prüfintervention selbst möglicherweise nicht unverzerrt geschätzt wird.

5.3.1.4 Potenzielle Effektmodifikatoren

In der Projektskizze zum vorliegenden Rapid Report wurde festgelegt, die potenziellen Effektmodifikatoren Alter, Erkrankungsdauer sowie manifestierte Gelenkschäden zu untersuchen. Für das Alter lag ausschließlich aus der SPINART-Studie eine Subgruppenanalyse für den primären Endpunkt jährliche Blutungsrate vor. Aufgrund der in Abschnitt 5.2.2.2.7.1 beschriebenen Datenlage konnten mögliche Effektunterschiede jedoch nicht abschließend untersucht werden. In der Literatur liegen Hinweise darauf vor, dass sich die klinische Symptomatik der schweren Hämophilie hinsichtlich der Blutungsneigung im Lebensverlauf verändert [107]. In Abschnitt 5.2.2.2.7.1 werden außerdem Subgruppenanalysen nach dem Alter bei Therapiebeginn, der Anzahl der Blutungen in den vorangegangenen 12 Monaten vor Studienbeginn und dem Vorliegen eines Zielgelenks für Blutungen dargestellt, um Unterschiede nach der Krankheitsschwere beziehungsweise bereits bestehenden Folgeschäden zu beschreiben.

Die in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien SPINART, ESPRIT und JOS waren bereits a priori darauf ausgelegt, jeweils nur Patienten einer bestimmten Altersgruppe zu untersuchen.

In die ESPRIT-Studie wurden Kinder im Alter zwischen 1 und 7 Jahren, in die JOS-Studie Kleinkinder im Alter von maximal 30 Monaten eingeschlossen, zudem mussten alle Patienten einen normalen radiologischen Gelenkstatus bei normaler Gelenkfunktion aufweisen. In die SPINART-Studie hingegen wurden Patienten im Alter zwischen 12 und 50 Jahren eingeschlossen. Bei Studieneinschluss mussten innerhalb der vergangenen 6 Monate vor Studieneinschluss 6 bis 24 dokumentierte Blutungen oder blutungsbedingte Behandlungen vorgelegen haben, das Vorliegen einer normalen Gelenkfunktion war jedoch, im Gegensatz zu den Studien bei Kindern, kein Einschlusskriterium. Aufgrund des unterschiedlich fortgeschrittenen Erkrankungsstadiums wurden die Populationen nicht als vergleichbar angesehen und die Ergebnisse zu Kindern beziehungsweise Jugendlichen (ESPRIT-beziehungsweise JOS-Studie) und Erwachsenen (SPINART-Studie) jeweils getrennt dargestellt.

5.3.1.5 Vergleich der Ergebnisse mit anderen systematischen Übersichten

Für den Vergleich einer prophylaktischen- gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten bei Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B lagen Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration [4] sowie des Swedish Council on Health Technology Assessment [2] aus dem Jahr 2011 vor. Der Studienpool der Cochrane Collaboration umfasste jeweils den Studienpool der vorliegenden Nutzenbewertung für den Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII bei Kindern (ESPRIT und JOS). Dies entspricht vom Umfang her der verfügbaren Evidenz an RCTs für die betrachtete Fragestellung zum Zeitpunkt der Erstellung der Übersichtsarbeit. Der Studienpool des Swedish Council on Health Technology Assessment umfasste ebenfalls die bereits im Jahr 2007 publizierte JOS-Studie, ging aber auch darüber hinaus. Dies ist auf

unterschiedliche Einschlusskriterien für relevante Studien zurückzuführen, wobei keine Beschränkungen bezüglich eines bestimmten Studientyps wie im vorliegenden Rapid Report festgelegt wurden.

Die Ergebnisse dieser systematischen Übersichtsarbeiten widersprachen nicht den Ergebnissen der vorliegenden Nutzenbewertung. Für die jährliche Gesamtrate aufgetretener Blutungsereignisse sowie die Gesamtrate aufgetretener Gelenkblutungen wurde jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten einer prophylaktischen Behandlung mit Faktor VIII berichtet. Für die spezifischen UEs Infektionen an der Kathetereinstichstelle sowie Hemmkörperbildung berichtete die Cochrane Collaboration keinen Unterschied zwischen beiden untersuchten Therapiestrategien. Es sei jedoch an dieser Stelle angemerkt, dass die Cochrane Collaboration auch in ihrem Bericht auf eine unzureichende Datenlage aus den Studien ESPRIT und JOS, insbesondere hinsichtlich präsentierter Ergebnisse zu unerwünschten Ereignissen, hinweist.

5.3.1.6 Übertragbarkeit der Ergebnisse aus der Nutzenbewertung für eine Standardprophylaxe auf alternative prophylaktische Therapieregime

In den in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien SPINART, ESPRIT und JOS umfasste die Prüflintervention jeweils eine standardprophylaktische Applikation eines Faktor-VIII-Präparats (in der Regel 3-mal wöchentlich). Im Vergleich zur anlassbezogenen Therapie konnte für die Prophylaxe mit Faktor VIII sowohl für Kinder als auch für Jugendliche und Erwachsene jeweils ein Vorteil auf der Basis von Ergebnissen zu patientenrelevanten Endpunkten abgeleitet werden, wobei aus beiden Kinderstudien nur sehr begrenzt aussagekräftige Daten, insbesondere keine verwertbaren Daten zum Schaden, vorliegen (siehe Abschnitt 5.4). Im Zuge der Bearbeitung von Teilfragestellung 1 des vorliegenden Rapid Reports (siehe Abschnitt 4.2.2) wurden jedoch auch 3 vergleichende Studien identifiziert, in denen jeweils eine Standardprophylaxe gegenüber einem alternativen prophylaktischen Therapieregimes mit Faktor VIII untersucht wurde [7,74,75]. Es stellte sich daher die Frage, inwiefern die Vorteile einer Standardprophylaxe im Vergleich zu einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII auch auf alternative prophylaktische Therapieregimes mit Faktor VIII übertragbar sind. Lediglich eine Arbeit untersuchte mögliche Unterschiede zwischen einer Standardprophylaxe und einer Prophylaxe mit einem patientenindividuell adjustierten Dosierungsregime auf Basis pharmakokinetischer Parameter mit Faktor VIII für den Endpunkt jährliche Blutungsrate. Dabei zeigten sich vergleichbare jährliche Blutungsraten für beide prophylaktischen Therapieregime. Die übrigen Arbeiten lieferten hingegen keine verwertbaren Analysen [74,75], welche Rückschlüsse auf unterschiedliche Effekte zwischen verschiedenen prophylaktischen Therapievarianten zuließen, da im Wesentlichen pharmakokinetische und pharmakoökonomische Parameter untersucht wurden und insbesondere Daten zur Blutungsrate nicht vorliegen. Aufgrund der lückenhaften Datenlage lassen sich keine Aussagen über eine mögliche Übertragbarkeit der vorliegenden Ergebnisse auf andere prophylaktische Therapieregime ableiten.

5.4 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,
- keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Gesundheitszustandes sowie des Schmerzes aufgrund fehlender Daten, keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität sowie lebensbedrohlicher Blutungen aufgrund qualitativ unzureichender und damit nicht interpretierbarer Daten sowie hinsichtlich der Gelenkfunktion und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität aufgrund nicht verwertbarer Daten,

- keinen Anhaltspunkt für einen größeren oder Schaden im Hinblick auf Thromboembolien und 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.

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

5.5 Liste der eingeschlossenen Studien

Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen

SPINART

Bayer. Trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects compared to that of episodic treatment: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.11.2014 [Zugriff: 04.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00623480>.

Bayer HealthCare. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compared to that of episodic treatment (SPINART): study 12800; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.

Bayer HealthCare. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compared to that of episodic treatment (SPINART): study 12800; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.

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.

Studien bei Kindern

ESPRIT

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.

JOS

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.

Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535-544.

Mountain States Regional Hemophilia & Thrombosis Center. A randomized prospective study for the prevention of joint disease in children with Factor VIII deficiency [unveröffentlicht]. 2007.

6 Teilfragestellung 3: Abgleich vorhandener Behandlungsleitlinien und Behandlungsalgorithmen mit der identifizierten Evidenz

6.1 Methoden

6.1.1 Definition von Leitlinien und Behandlungsalgorithmen

Entsprechend der Definition des Institute of Medicine (IOM) werden unter dem Begriff „Leitlinie“ systematisch entwickelte Entscheidungshilfen für Leistungserbringer sowie Patientinnen und Patienten zur angemessenen Vorgehensweise bei speziellen Gesundheitsproblemen verstanden. Sie haben zum Ziel, die Patientenversorgung zu verbessern. Ihren Empfehlungen liegen eine systematische Überprüfung der Evidenz und eine Bewertung des Nutzens und Schadens der alternativen Behandlungsoptionen zugrunde [108,109].

Gemäß den Empfehlungen des Europarates aus dem Jahre 2001 sind evidenzbasierte Leitlinien folgendermaßen definiert: „Evidenzbasierte Leitlinien werden auf der Grundlage der besten verfügbaren wissenschaftlichen Evidenz erstellt. Sie sind das Resultat einer systematischen Zusammenstellung und Aufarbeitung der Literatur, werden regelmäßig aktualisiert oder enthalten einen Hinweis auf ihre Geltungsdauer“ [110,111]. Bei evidenzbasierten Leitlinien wird von einer Gültigkeit von ca. 5 Jahren ausgegangen.

Darüber hinaus kann in medizinischen Einrichtungen die Patientenversorgung auf Basis lokaler Leitlinien oder Behandlungsalgorithmen erfolgen. Berücksichtigt werden dadurch besondere lokale Anforderungen und Prioritäten in der Patientenversorgung. Inhaltlich können sich diese lokalen Behandlungsalgorithmen an Empfehlungen aus evidenzbasierten Leitlinien anlehnen, gegebenenfalls unter Einbeziehung von Expertenmeinungen.

6.1.2 Bewertung der übermittelten Unterlagen aus Hämophiliebehandlungszentren

Es wurden alle übermittelten Leitlinien und Behandlungsalgorithmen berücksichtigt, die folgende Kriterien erfüllten:

6.1.2.1 Population

Die Zielpopulation waren Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B.

6.1.2.2 Intervention

Die Leitlinien / Behandlungsalgorithmen sollten Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Blutgerinnungsfaktoren beinhalten. Folgende Interventionen waren für die Fragestellung relevant:

- prophylaktische Substitution von Blutgerinnungsfaktoren
- anlassbezogene Substitution von Blutgerinnungsfaktoren

Tabelle 56: Übersicht der Kriterien für den Einschluss von Leitlinien / Behandlungsalgorithmen

Einschlusskriterien	
E1	Die Leitlinie / der Behandlungsalgorithmus ist spezifisch für Hämophilie entwickelt
E2	Die Leitlinie / der Behandlungsalgorithmus enthält Empfehlungen, die sich auf Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B beziehen (wie in Abschnitt 6.1.2.1 beschrieben)
E3	Die Leitlinie / der Behandlungsalgorithmus enthält Empfehlungen zu einer oder mehreren der angegebenen Interventionen wie in Abschnitt 6.1.2.2 beschrieben

6.1.3 Informationsbeschaffung

Befragung der Behandlungszentren

Im Zeitraum von Mitte August bis Ende September 2014 erfolgte eine Befragung aller als CCC klassifizierten Behandlungszentren in Deutschland. Eine Übersicht hierzu befindet sich auf der Homepage der Deutschen Hämophiliegesellschaft (DHG) [13]. Darüber hinaus wurden auch kleinere Behandlungszentren wie HBE in die Befragung einbezogen, um die aktuelle Versorgungssituation in Deutschland so umfassend wie möglich abzubilden. Um die Befragung auch von kleineren Behandlungszentren zu ermöglichen, sollte eine Einbindung der DHG zwecks Kontaktabstimmung erfolgen. Die Befragung erfolgte sowohl postalisch als auch parallel per E-Mail.

Folgende Informationen wurden bei den Hämophiliebehandlungszentren abgefragt:

- Welche öffentlich verfügbaren Behandlungsleitlinien kommen zur langfristigen Behandlung von Patienten mit Hämophilie A oder B zum Einsatz (Übermittlung der bibliografischen Angaben)?
- Kommen darüber hinaus öffentlich nicht verfügbare Leitlinien oder Behandlungsalgorithmen zur Anwendung (Übermittlung der Leitlinien / Algorithmen)? Für diese nicht öffentlichen Empfehlungen wurde zusätzlich das Datum der letzten Aktualisierung abgefragt.

Leitlinienrecherche

Eine Recherche nach relevanten deutschen Behandlungsleitlinien erfolgte ausschließlich auf den Internetseiten der deutschen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Die Suche konnte sowohl über Schlagwörter und / oder Freitext erfolgen, als auch über eine Sichtung der Liste der veröffentlichten Leitlinien pro Fachgesellschaft. Die letzte Suche erfolgte am 23.01.2015.

Darüber hinaus wurden die relevanten medizinischen Fachgesellschaften kontaktiert, um einen Überblick zu erhalten, ob sich derzeit deutsche Leitlinien in der Erstellung oder Überarbeitung befinden.

6.1.4 Informationsbewertung

Im vorliegenden Rapid Report erfolgte für die berücksichtigten Leitlinien / Behandlungsalgorithmen eine Bewertung, ob es sich um evidenzbasierte Leitlinien handelt.

Unter evidenzbasierten Leitlinien wurden Leitlinien verstanden, deren Empfehlungen auf einer systematischen Literaturrecherche beruhen, deren Empfehlungen grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) versehen und deren Empfehlungen grundsätzlich direkt beziehungsweise indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft sind (modifiziert nach AGREE). Eine indirekte Literaturverknüpfung mit einer Empfehlung liegt dann vor, wenn im Hintergrundtext zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur angegeben ist, diese sich aber der jeweiligen Empfehlung nicht eindeutig zuordnen lässt.

Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Einzelempfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte und damit evidenzbasierte Leitlinien enthalten in der Regel Empfehlungen, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen. Von der methodischen Qualität einer Leitlinie lässt sich nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität einzelner Empfehlungen schließen.

Evidenzeinstufungen stellen eine Bewertung der internen Validität der den Empfehlungen zugrunde gelegten Studien dar, wobei randomisierte klinische Studien mit geringem Verzerrungspotenzial üblicherweise den höchsten LoE erhalten, gefolgt von nicht randomisierten klinischen Studien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Fallserien, Fallberichten, Querschnittstudien und anderen sowie von der Expertenmeinung. Leitlinienersteller verwenden unterschiedliche Systeme zur Evidenzeinstufung und räumen den verschiedenen klinischen und epidemiologischen Studien einen unterschiedlichen Stellenwert innerhalb der LoE ein. Häufig werden auch GoR vergeben, die der Stärke einer Empfehlung Ausdruck verleihen sollen und auf einer Abwägung des Nutzens und der Risiken einer Behandlung, dem jeweils spezifischen Versorgungskontext sowie der Stärke der zugrunde gelegten Evidenz beziehungsweise LoE basieren.

Darüber hinaus erfolgte eine Beschreibung des Dokumententyps der berücksichtigten Leitlinien / Behandlungsalgorithmen (z. B. publizierte Leitlinie, nicht publizierter Behandlungsalgorithmus etc.).

6.1.5 Informationssynthese und –analyse

6.1.5.1 Extraktion der themenrelevanten Empfehlungen aus den Leitlinien

Aus den übermittelten Leitlinien wurden die themenrelevanten Leitlinienempfehlungen in der langfristigen Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Faktorpräparaten extrahiert. Als themenrelevant gelten Empfehlungen, die Aussagen zu der Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B zu einer oder mehreren der in Abschnitt 6.1.2.2 genannten Interventionen machen.

Leitlinienempfehlungen werden in den Leitlinien unterschiedlich gekennzeichnet. Als Leitlinienempfehlungen werden diejenigen Aussagen identifiziert, die von den Autoren der Leitlinie formal (zum Beispiel Aufzählungszeichen, Nummerierungen, Umrahmungen, Überschriften, Schrifttyp [bspw. Kursivschrift oder Fettdruck]) oder die Vergabe eines Grade of Recommendation (GoR) als Empfehlungen gekennzeichnet werden. Ebenso können Leitlinienempfehlungen aufgrund der sprachlichen Darstellung eindeutig als Empfehlungen identifiziert werden.

Zu jeder extrahierten Empfehlung wurden die entsprechenden Evidenzlevel (LoE) und / oder Empfehlungsgrade (GoR) sowie die Evidenzbasis in Form der zugrunde liegenden Primärliteratur, auf der die einzelne Empfehlung beruht, dargestellt, sofern diese in der Leitlinie oder in einem Methodenreport beziehungsweise Hintergrunddokument (zum Beispiel Evidenztabelle) zur Leitlinie dokumentiert waren und einer Empfehlung eindeutig zugeordnet werden konnten.

Sofern in den Leitlinien entsprechende Angaben gemacht wurden, erfolgte eine altersspezifische Darstellung der themenrelevanten Empfehlungen, und hierbei wurde die typische Altersstruktur der Zielpopulation berücksichtigt.

6.1.5.2 Extraktion der themenrelevanten Empfehlungen aus den lokalen Behandlungsalgorithmen

Die Extraktion der themenrelevanten Empfehlungen aus den lokalen Behandlungsalgorithmen erfolgte entsprechend dem in Abschnitt 6.1.5.1 beschriebenen Vorgehen zur Extraktion der themenrelevanten Empfehlungen aus Leitlinien.

6.1.5.3 Vergleichende Analyse

Die Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinien und Behandlungsalgorithmen und der im Projekt ermittelten Evidenz aus relevanten Studien erfolgte in 2 Teilschritten:

6.1.5.3.1 Teilschritt 1

Es erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis der als themenrelevant identifizierten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen (siehe Abschnitt 6.1.5.1) und der in Teilfragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien. Die Gegenüberstellung

orientiert sich an der Struktur der Themengebiete der Evidenzkartierung. Übereinstimmungen zwischen der Evidenzgrundlage in Leitlinienempfehlungen und der Studien der Evidenzkartierung wurden tabellarisch abgebildet. Es werden dabei Referenzen genannt, die in den Leitlinien hinterlegt, jedoch nicht für die Evidenzkartierung eingeschlossen wurden. Diese Referenzen wurden nicht weiter betrachtet.

6.1.5.3.2 Teilschritt 2

Es erfolgte eine deskriptive Gegenüberstellung von entsprechenden Empfehlungen hinsichtlich einer anlassbezogenen oder prophylaktischen Behandlung mit Faktorpräparaten aus themenrelevanten Leitlinien / Behandlungsalgorithmen (siehe Abschnitt 6.1.5.1) und von Ergebnissen der Nutzenbewertung der anlassbezogenen versus prophylaktischen Behandlung mit Faktorpräparaten aus Teilfragestellung 2 des Projekts.

6.2 Ergebnisse

6.2.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung

6.2.1.1 Ergebnisse der Befragung von Hämophilie-Behandlungszentren

Tabelle 68 in Anhang F zeigt die befragten Behandlungszentren und die Rücklaufquote. 43 (69 %) der 62 angeschriebenen Einheiten gaben eine Rückmeldung. Dabei wurden 13 potenziell relevante Leitlinien benannt, zusätzlich haben 4 Behandlungszentren einen Algorithmus für die Behandlung mit Faktorpräparaten übermittelt.

Die 13 potenziell relevanten Leitlinien wurden im Volltext geprüft. Nach der Sichtung im Volltext wurden 10 Leitlinien in die weitere Bearbeitung eingeschlossen (siehe Tabelle 57). Bei 3 Dokumenten handelte es sich nicht um Leitlinien mit Empfehlungen zu einer oder mehreren der in Abschnitt 6.1.2.2 angegebenen Interventionen.

6.2.1.2 Ergebnisse der Leitlinienrecherche auf den Internet-Seiten der AWMF

Bei dem Titel- und Abstractscreening wurden keine zusätzlichen Leitlinien über die Internet-Seiten der AWMF identifiziert.

Tabelle 57: Eingeschlossene Leitlinien

Leitlinienname	Jahr	Herausgeber	Land	Verwendete Abkürzung	Evidenzbasierung
Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [112]	2008 ^a	Bundesärztekammer	D	BÄK 2008	nein
Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia [113]	2012	De Moerloose et al.	Int.	De Moerloose 2012	nein
Konsensusempfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland [114]	1994	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und ärztlicher Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft	D	GTH 1994	nein
Konsensus-Empfehlungen zur Hämophilie-Behandlung in Deutschland [115]	2000	Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung und ärztlicher Beirat der Deutschen Hämophiliegesellschaft	D	GTH 2000	nein
Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates [116]	2014	Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre	GB	OHTC 2014	nein
How I manage patients with acquired haemophilia [117]	2013	Sborov und Rodgers	US	Sborov 2013	nein
Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition) [118]	2013	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization	GB	UKHCDO 2013	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 57: Eingeschlossene Leitlinien (Fortsetzung)

Leitlinienname	Jahr	Herausgeber	Land	Verwendete Abkürzung	Evidenzbasierung
A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for standards in the haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A [119]	2010	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization	GB	UKHCDO 2010	ja
Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders [120]	2008	United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization	GB	UKHCDO 2008	ja
Guidelines for the management of hemophilia [121]	2012	World Foundation Haemophilia	CA	WFH 2012	nein
a: Es liegt eine aktualisierte Version von 2014 vor, diese enthält im Vergleich zur Version 2008 keine Änderungen in den für diesen Bericht relevanten Empfehlungen. Es wird im Bericht die Version von 2008 berücksichtigt, da diese durch die CCCs übermittelt wurde. BÄK: Bundesärztekammer; CA: Kanada; CCC: Comprehensive Care Center; D: Deutschland; GB: Großbritannien; GTH: Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung; Int.: International/ mehrere Länder; OHTC: Oxford Haemophilia and Thrombosis Centre; UKHCDO: United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization; US: Vereinigte Staaten von Amerika; WFH: World Foundation Haemophilia					

6.2.2 Informationsbewertung

Bei mehr als der Hälfte der Leitlinien (n = 7) handelt es sich, nach den in Abschnitt 6.1.4 dargestellten Kriterien, nicht um evidenzbasierte Leitlinien. 3 Leitlinien (UKHCDO 2013, UKHCDO 2010, UKHCDO 2008) erfüllen diese Kriterien und wurden somit als evidenzbasiert eingestuft (siehe Tabelle 57). Alle Leitlinien sind publiziert.

Bei den Behandlungsalgorithmen (siehe Anhang H) handelt es sich um auf Expertenmeinungen beruhende Standards für die Behandlung mit Faktorpräparaten. Für die Behandlungsalgorithmen wurde keine Literatur in den übermittelten Daten angegeben. Daher liegen keine Informationen vor, ob Evidenz in Form von Primär- oder Sekundärliteratur (zum Beispiel Primärstudien, systematische Übersichten, Leitlinien) in diese Algorithmen eingeflossen ist. Die von den Behandlungszentren angegebenen Algorithmen sind nicht publiziert.

6.2.3 Informationssynthese und -analyse

Tabelle 58 zeigt die Themengebiete zu denen die Behandlungsalgorithmen Empfehlungen enthalten. Tabelle 59 zeigt die Themengebiete zu denen die 10 relevanten Leitlinien Empfehlungen enthalten.

Die Ersteller der hier eingeschlossenen Leitlinien verwendeten unterschiedliche Systeme zur Evidenz- (Level of Evidence) und Empfehlungsgraduierung (Grade of Recommendation). Die den Empfehlungen zugrunde liegende Literatur wurde bei fast allen Leitlinien mit Evidenzgraduierungen versehen. Nur 3 Leitlinien haben die Empfehlungen mit einer Empfehlungsgraduierung versehen, die der Stärke der Empfehlung Ausdruck verleiht. Die von den Leitlinienerstellern verwendeten Klassifizierungssysteme für den LoE und den GoR sind in Anhang G dargestellt.

Die den Empfehlungen zugrunde liegende Literatur ließ sich bei weniger als der Hälfte der Empfehlungen direkt und eindeutig zuordnen. Bei den übrigen Empfehlungen wurde entweder keine Literatur angegeben, was entsprechend mit „n. a.“ für „nicht angegeben“ gekennzeichnet wurde, oder diese war der jeweiligen Empfehlung nicht direkt und eindeutig zuordenbar, was entsprechend mit „n. z.“ für „nicht zuordenbar“ gekennzeichnet wurde.

Bei den Behandlungsalgorithmen handelt es sich nicht um eine Leitlinie im Sinne der Definition des IOM und des Europarats (siehe Abschnitt 6.1.1 Definition „Leitlinie“). Sie beinhalten daher auch keine Aussage hinsichtlich der Evidenz- und Empfehlungsgraduierung.

Die aus den Leitlinien und Behandlungsalgorithmen extrahierten Empfehlungen beziehen sich auf Kinder sowie Jugendliche und Erwachsene. Teilweise geben die Leitlinien und Behandlungsalgorithmen altersunabhängige Empfehlungen zu den Themengebieten „unterschiedliche Therapieregime (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“, „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“, „unterschiedliche Faktorpräparate“ sowie „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranz-Induktion mit Faktorpräparaten“. Diese

altersunabhängigen Empfehlungen lassen sich aufgrund der Darstellung nicht eindeutig einer spezifischen Altersgruppe zuordnen. Konnte die, der einzelnen Empfehlung zugrunde liegende Evidenz der Empfehlung direkt zugeordnet werden, wurde diese in die Spalte „Literatur“ extrahiert.

Die Extraktionstabellen (siehe Anhang H) enthalten ausschließlich Empfehlungen in der Originalsprache der Leitlinien und der Behandlungsalgorithmen, um subjektive Interpretationen bei der Übersetzung zu vermeiden. Alle Anmerkungen der Leitlinienautoren sind mit Fußnoten versehen und unter den zugehörigen Empfehlungen wiedergegeben.

Die Extraktionstabellen in Anhang H stellen insgesamt alle für die Therapie mit Faktorpräparaten relevanten Empfehlungen dar. Die für die Fragestellung relevanten Empfehlungen wurden in den entsprechenden Abschnitten des Berichts spezifisch betrachtet.

Tabelle 58: Übersicht über die Themengebiete, zu denen die Behandlungszentren Algorithmen angegeben haben

Themengebiet	Behandlungsalgorithmus			
	Algorithmus 1	Algorithmus 2	Algorithmus3	Algorithmus 4
unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)	X	X	X	X
unterschiedliche prophylaktische Therapieregime	-	-	-	-
unterschiedliche Faktorpräparate	-	-	-	X
unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	X	-	-	X
altersunabhängige Darstellung	-	-	-	X
X: Zu diesem Themengebiet wurde ein Algorithmus angegeben.				
-: Zu diesem Themengebiet wurde kein Algorithmus angegeben.				

Tabelle 59: Übersicht über die Themengebiete, zu denen die Leitlinien Empfehlungen enthalten

Themengebiet	Leitlinien									
	BÄK 2008	De Moerlo se 2012	GTH 1994	GTH 2000	OHTC 2014	Sborov 2013	UKHC DO 2013	UKHC DO 2010	UKHC DO 2008	WFH 2012
unterschiedliche prophylaktische Therapieregime										
altersunabhängige Empfehlungen	X	X	-	-	-	-	-	X	-	X
Jugendliche und Erwachsene	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
Kinder	-	-	-	-	-	-	-	X	-	-
unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)^b										
altersunabhängige Empfehlungen	X	-	-	-	-	X	X	-	-	X
Jugendliche und Erwachsene	X	-	X	X	X	-	-	X	-	-
Kinder	X	-	X	X	X	-	-	X	-	X
unterschiedliche Faktorpräparate										
altersunabhängige Empfehlungen	-	-	-	-	-	-	-	-	X	X
unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten										
altersunabhängige Empfehlungen	X	-	X	X	-	-	X	-	-	X
Jugendliche und Erwachsene	X	-	X	X	-	-	-	-	-	X
Kinder	X	-	X	X	-	-	-	-	-	-
Sonstige^a	X	X	-	X	-	-	-	-	-	X
a: Sonstige Empfehlungen der Leitlinien ließen sich nicht eindeutig den oben dargestellten Themengebieten zuordnen. Sie beinhalten Informationen, die die Therapie mit Faktorpräparaten betreffen, sind aber nicht primär relevant für die Beantwortung der Fragestellung. Sie werden in den Extraktionstabellen im Anhang H dargestellt. b: unter dem Themengebiet „unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“ finden sich auch Empfehlungen der Leitlinien, die sich ausschließlich auf die anlassbezogene Behandlung beziehen. Diese werden in den Extraktionstabellen gesondert dargestellt (siehe Anhang H). X: Zu diesem Themengebiet enthält die jeweilige Leitlinie eine Empfehlung / Empfehlungen -: Zu diesem Themengebiet enthält die jeweilige Leitlinie keine Empfehlung / Empfehlungen										

6.2.3.1 Teilschritt 1: Deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und der in Fragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien

Für die deskriptive Gegenüberstellung erfolgte eine Darstellung der über die Evidenzkartierung der Fragestellung 1 identifizierten Studien und der von den Behandlungszentren angegebenen Leitlinien beziehungsweise der Literatur, mit der Empfehlungen zu den Themengebieten hinterlegt sind. Eine inhaltliche Prüfung auf Übereinstimmung der einzelnen Referenzen erfolgte nicht. Übereinstimmungen zwischen der Evidenzgrundlage in Leitlinienempfehlungen und der Studien der Evidenzkartierung sind in Tabelle 60 bis Tabelle 64 abgebildet. Dabei werden auch die Referenzen genannt, die in den Leitlinien hinterlegt, jedoch nicht für die Evidenzkartierung eingeschlossen wurden. Diese Referenzen wurden nicht weiter betrachtet. Mögliche Gründe für Diskrepanzen der Evidenzgrundlagen sind der Diskussion zu entnehmen.

Von den Leitlinien wurden ausschließlich Empfehlungen zur schweren Hämophilie A angegeben. Spezifische Empfehlungen zur Hämophilie B liegen nicht vor.

Unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)

6 Leitlinien (BÄK 2008, GTH 1994, GTH 2000, OHTC 2014, UKHCDO 2010, WFH 2012) enthalten zu diesem Themengebiet Empfehlungen. Die Leitlinie (UKHCDO 2010) erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung.

Für dieses Themengebiet treffen 3 Studien der Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 zu (Tabelle 60). Die SPINART-, ESPRIT- und JOS-Studie vergleichen die prophylaktische mit einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII.

Evidenzbasierte Leitlinien

In der Leitlinie UKHCDO 2010 wurden Empfehlungen spezifisch für Kinder als auch Jugendliche und Erwachsene identifiziert.

Die Leitlinie UKHCDO 2010 gibt teilweise Literatur zu einzelnen Empfehlungen an. In dieser Leitlinie sind ausschließlich die Empfehlungen spezifisch für Kinder mit Literatur hinterlegt. Für die übrigen Empfehlungen der UKHCDO 2010 lässt sich die Literatur nicht direkt und eindeutig zuordnen.

Die Leitlinie gibt eine Studie (Manco-Johnson 2007) an, die auch über die Evidenzkartierung der Fragestellung 1 identifiziert wurde. Die übrigen 26 Referenzen, die von der Leitlinie zu den einzelnen Empfehlungen angegeben sind, stimmen nicht mit den für dieses Themengebiet identifizierten Studien aus Fragestellung 1 überein (Tabelle 60).

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Altersunabhängige Empfehlungen (nicht spezifisch für eine bestimmte Population / Alterskohorte) wurden in den Leitlinien BÄK 2008 und WFH 2012 zur Indikation für eine prophylaktische Behandlung mit Faktorpräparaten angegeben. Empfehlungen spezifisch für Kinder als auch für Jugendliche und Erwachsene wurden in den Leitlinien BÄK 2008, GTH 1994/2000, OHTC 2014 identifiziert.

2 Leitlinien (BÄK 2008, WFH 2012) geben teilweise Literatur zu einzelnen Empfehlungen an. Für lediglich eine Empfehlung der WFH 2012 lässt sich die Literatur nicht zuordnen. Die WFH 2012 gibt 2 Studien an. Die übrigen 3 Leitlinien geben keine Literatur an (GTH 1994, GTH 2000, OHTC 2014).

Die in der Leitlinie WFH 2012 angegebenen Studien (Gringeri 2011, Manco-Johnson 2007) wurden auch über die Evidenzkartierung der Fragestellung 1 identifiziert. Die übrigen 10 Referenzen der Leitlinie WFH 2012 und die 12 Referenzen der Leitlinie BÄK 2008 stimmen nicht mit den für dieses Themengebiet identifizierten Studien aus Fragestellung 1 überein (Tabelle 60).

Tabelle 60: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“

Leitlinie	Studien aus Evidenzkartierung			Zusätzliche Referenzen ^a
	Gringeri 2011 (ESPRIT)	Manco-Johnson 2007 (JOS)	Manco-Johnson 2013 (SPINART)	
Evidenzbasierte Leitlinien				
UKHCDO 2010	-	(X)	-	Ahlberg 1965, Aronstam 1976, Astermark 1999, Fischer 2002, Fischer 2003, Gouw 2007, Gringeri 2009, Hirschman 1970, Kasper 1970, Liesner 1996, Lofqvist 1997, Morfini 1976, Nilsson 1970, Nilsson 1976, Nilsson 1992, Petrini 1991, Rabiner 1970, Ramsay 1973, Rizza 1972, Robinson 1967, Schimpf 1977, Shanbron 1969, Smith 1996, Stobart 2005, van Creveld 1969, van den Berg 2001
Nicht-evidenzbasierte Leitlinien				
BÄK 2008	-	-	-	Aledort 1994, Carcao 2004, Fischer 2002, Gruppo 2003, Plug 2004, Royal 2002, Schimpf 1994, Schramm 1994, Schramm 1999, Schramm 2000, Steen Carlsson 2003, van den Berg 2002.
GTH 1994 / 2000	-	-	-	-
OHTC 2014	-	-	-	-
WFH 2012	X	(X)	-	Aronstam 1976, Astermark 1999, Feldman 2006, Fischer 2001, Fischer 2002, Hay 2007, Kavakli 2008, Luchtman-Jones 2006, Petrini 2009, Seuser 2007
a: die entsprechenden Referenzen der Evidenz aus themenrelevanten Empfehlungen, die nicht mit den Studien aus der Evidenzkartierung übereinstimmen, finden sich in Anhang H.1. X: Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz mit den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien. (X): Für diese Studie liegen nicht publizierte Daten aus den übermittelten Unterlagen vor. -: keine Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz mit den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien				

Spezifische Empfehlungen zur anlassbezogenen Behandlung

4 Leitlinien (BÄK 2008, Sborov 2013, UKHCDO 2013, WFH 2012) geben spezifische Empfehlungen zur anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten. Die Leitlinie UKHCDO 2013 erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung.

3 Studien aus Fragestellung 1 treffen für dieses Themengebiet zu (Tabelle 61).

Die ESPRIT-, JOS und SPINART-Studie, vergleichen die prophylaktische mit einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII-Präparaten.

Evidenzbasierte Leitlinien

Es handelt sich bei den von der Leitlinie UKHCDO 2013 abgegebenen Empfehlungen um altersunabhängige Empfehlungen zur Behandlung von spezifischen Blutungen [GoR 2; LoE C].

Die Leitlinie UKHCDO 2013 gibt zwar Literatur an, diese ließ sich jedoch nicht eindeutig, den beiden Empfehlungen zur anlassbezogenen Behandlung mit Faktorpräparaten zuordnen. Lediglich der LoE C der Leitlinie UKHCDO 2013, der den beiden Empfehlungen hinterlegt ist, lässt auf eine niedrige Evidenz schließen. Was genau (z. B. Studiendesign) an dieser Stelle mit niedriger Evidenz vonseiten der UKHCDO 2013 gemeint ist, lässt sich aus der Definition des Klassifizierungssystems (siehe Anhang G) nicht entnehmen.

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Es handelt sich bei den von den nicht-evidenzbasierten Leitlinien abgegebenen Empfehlungen um altersunabhängige Empfehlungen zu Behandlungsmodalitäten (BÄK 2008 [GoR 1; LoE C]), zur Akutbehandlung (Sborov 2013 [GoR / LoE n. a.]) und zur Behandlung von spezifischen Blutungen (WFH 2012 [GoR n. a.; LoE Level 2-5]).

3 Leitlinien (BÄK 2008, Sborov 2013, WFH 2012) geben, mit Ausnahme von 2 Empfehlungen, zu allen Empfehlungen Literatur an.

Keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, stimmen mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Tabelle 61: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten“

Leitlinie	Studien aus Evidenzkartierung			Zusätzliche Referenzen ^a
	Gringeri 2011 (ESPRIT)	Manco-Johnson 2007 (JOS)	Manco-Johnson 2013 (SPINART)	
Evidenzbasierte Leitlinien				
UKHCDO 2013	-	-	-	-
Nicht-evidenzbasierte Leitlinien				
BÄK 2008	-	-	-	Lusher 2003, Schimpf 1977
Sborov 2013	-	-	-	-
WFH 2012	-	-	-	Aronstam 1980, Aronstam 1983, Ashrani 2003, Balkan 2005, Beyer 2010, Bush 1995, Fernandez-Palazzi 1996, Ghosh 2003, Guthrie 1980, Hermans 2011, Kane 1988, Kouides 2010, Lee 2007, Ljung 2008, Mannucci 1998, Mathews 2005, Mittal 1985, Mortazavi 2008, Nakar 2010, Quon 2010, Railton 1987, Rodriguez-Merchan 2002, Rodriguez-Merchan 2010, Rodriguez-Merchan 2012, Schild 2009, Singleton 2010
a: die entsprechenden Referenzen der Evidenz aus themenrelevanten Empfehlungen, die nicht mit den Studien aus der Evidenzkartierung übereinstimmen, finden sich in Anhang H.1. -: keine Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz mit den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien				

Unterschiedliche prophylaktische Therapieregime

4 Leitlinien (BÄK 2008, de Moerloose 2012, UKHCDO 2010, WFH 2012) enthalten zum Themengebiet „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“ Empfehlungen. Eine Leitlinie (UKHCDO 2010) erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. Aus Fragestellung 1 treffen für dieses Themengebiet 5 Studien (Tabelle 62) zu.

3 Studien (Carlsson 1997, Valentino 2012 HA, Lindvall 2012) vergleichen eine Standardprophylaxe mit einem alternativen prophylaktischen Therapieregime mit einem Faktor-VIII-Präparat. Die Studie Valentino 2014 HB vergleicht eine hochfrequente mit einer niedrigfrequenten Standardprophylaxe mit einem Faktor-IX-Präparat. Des Weiteren wurde eine laufende Studie (3082B2-313) identifiziert, die eine hochfrequente mit einer niedrigfrequenten Standardprophylaxe mit einem Faktor-VIII-Präparat vergleicht.

Evidenzbasierte Leitlinien

Die Leitlinie UKHCDO 2010 macht altersunabhängige Aussagen zum Management von Blutungen sowie zum Monitoring (GoR 2; LoE C). Weiterhin gibt die Leitlinie zusätzlich noch Empfehlungen spezifisch für Erwachsene zur Anpassung der Dosierungen und weist in diesem Zusammenhang auf die Relevanz von pharmakokinetischen Studien hin (GoR 2; LoE C, D). Darüber hinaus enthält die Leitlinie spezifische Empfehlungen zur Dosierung bei Kindern (GoR 2; LoE B, C, D).

Die Leitlinien UKHCDO 2010 gibt teilweise Literatur zu den Empfehlungen an. Die 5 Referenzen, die von der Leitlinie angegeben werden, stimmen nicht mit der für Fragestellung 1 identifizierten Studien überein (Tabelle 62).

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Es handelt sich bei den Empfehlungen der nicht-evidenzbasierten Leitlinien um altersunabhängige Aussagen zur Indikation für eine prophylaktische Behandlung (BÄK 2008 [GoR 1; LoE C+]; de Moerloose 2012 [GoR / LoE n. a.]; WFH 2012 [GoR / LoE n. a.], zur Anwendung und zu den Dosierungsschemata sowie zu den Behandlungsprotokollen (WFH 2012 [GoR / LoE n. a.]).

Eine der nicht-evidenzbasierten Leitlinien (WFH 2012) gibt teilweise Literatur zu den Empfehlungen an. Für die übrigen Leitlinien war die Literatur nicht eindeutig der einzelnen Empfehlung zuzuordnen (BÄK 2008) oder sie war gar nicht angegeben (de Moerloose 2012).

Die 3 Referenzen der Leitlinie WFH 2012 (Tabelle 62) stimmen nicht mit der für Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Tabelle 62: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“

Leitlinie	Studien aus Evidenzkartierung					Zusätzliche Referenzen ^b
	Carlsson 1997	Lindvall 2012	Valentino 2014 HB	Valentino 2012 HA	3082B2-313 ^a	
Evidenzbasierte Leitlinien						
UKHCDO 2010	-	-	-	-	-	Feldman 2006, Gringeri 1999, Manco-Johnson 2013
Nicht-evidenzbasierte Leitlinien						
BÄK 2008	-	-	-	-	-	-
de Moerloose 2012	-	-	-	-	-	-
WFH 2012	-	-	-	-	-	Astermark 1999, Blanchette 2010, Feldman 2006, Manco-Johnson 2013, Petrini 2001
a: laufende Studie						
b: die entsprechenden Referenzen der Evidenz aus themenrelevanten Empfehlungen, die nicht mit den Studien aus der Evidenzkartierung übereinstimmen, finden sich in Anhang H.1.						
X: Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz mit den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien.						
(X): Für diese Studie liegen nicht publizierte Daten aus den übermittelten Unterlagen vor.						
-: keine Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz mit den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien						

Unterschiedliche Faktorpräparate

2 Leitlinien (UKHCDO 2008, WFH 2012) enthalten Empfehlungen zu diesem Themengebiet. Eine Leitlinie (UKHCDO 2008) erfüllt die Kriterien der Evidenzbasierung. Über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 wurden 6 Studien für das Themengebiet „unterschiedliche Faktorpräparate“ identifiziert (Tabelle 63).

5 Studien, in denen jeweils ein Faktor-VIII-Präparat mit niedrigerem gegenüber einem Faktor-VIII-Präparat mit höherem Reinheitsgrad untersucht wurde, sind überwiegend in den 1980er beziehungsweise zu Beginn der 1990er-Jahre durchgeführt worden. Bislang liegt noch keine Evidenz aus abgeschlossenen Langzeitstudien zum Vergleich einer Therapie mit rekombinantem Faktor-VIII-Präparat versus plasmatischem Faktor-VIII-Präparat vor. Erste Evidenz wird allerdings nach Beendigung die SIPPET-Studie zur Verfügung vorliegen (siehe auch Abschnitt 4.3).

Evidenzbasierte Leitlinien

Inhaltliche beziehen sich die Empfehlungen darauf, welche Konzentrate die Behandlung der ersten Wahl bei Hämophilie A und B darstellen. Weiterhin werden Empfehlungen zur Reinheit der Präparate gegeben und dargelegt, in welcher klinischen Situation welche FVIII- und FIX-Konzentrate ausgewählt werden sollen (UKHCDO 2008 [GoR A, C; LoE IV, Ib]).

Für 2 Empfehlungen der Leitlinie UKHCDO 2008 liegt keine Literatur vor, jedoch gibt sie für diese Empfehlungen einen niedrigen Evidenzlevel (LoE IV) an. Eine Interpretation der exakten Stärke der Evidenz kann an dieser Stelle nicht gemacht werden, da ein Zugriff über die Angaben der Leitlinienautoren auf die Evidenzgraduierung nicht mehr möglich war (siehe Anhang G).

Die beiden von der Leitlinie angegebenen Referenzen zu der übrigen Empfehlung stimmen nicht mit den aus Fragestellung 1 identifizierten Referenzen überein (Tabelle 63).

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Inhaltliche beziehen sich die Empfehlungen der Leitlinie WFH 2012 darauf, welche Konzentrate die Behandlung der ersten Wahl bei Hämophilie A darstellen. Weiterhin werden Empfehlungen zur Reinheit der Präparate gegeben und dargelegt, in welcher klinischen Situation FVIII- und FIX-Konzentrate ausgewählt werden sollen (GoR n. a.; LoE Level 2, 5). In der Leitlinie WFH 2012 liegt ein LoE bei 3 von 18 Empfehlungen vor.

Die Empfehlungen sind nur teilweise mit Literatur hinterlegt. Für einige Empfehlungen war zwar Literatur angegeben, diese ließ sich aber nicht eindeutig und direkt den Empfehlungen zuordnen.

Die 7 Referenzen, mit denen die Empfehlungen der Leitlinie hinterlegt sind, stimmen nicht mit den aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein (Tabelle 63).

Tabelle 63: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche Faktorpräparate“

Leitlinie	Studien aus Evidenzkartierung						Zusätzliche Referenzen ^b
	Allain 1987	Manucci 1992	Seremetis 1993 / Seremetis 1994 (Monoclonate P Hemofil-M-Studie)	de Biasi 1991 / Rocino 1994 (Hemofil-M- Studie)	Peerlinck 1993	Mannucci 2007 (SIPPET ^a)	
Evidenzbasierte Leitlinien							
UKHCDO 2008	-	-	-	-	-	-	Hampton 1993, Santagostino 1994
Nicht-evidenzbasierte Leitlinien							
WFH 2012	-	-	-	-	-	-	Brettler 1989, Brooker 2012, Evatt 1999, Farrugia 2008, Kim 1992, Lippi 2008, Recht 2011
a: laufende Studie							
b: die entsprechenden Referenzen der Evidenz aus themenrelevanten Empfehlungen, die nicht mit den Studien aus der Evidenzkartierung übereinstimmen, finden sich in Anhang H.1.							
-: keine Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz mit den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien							

Unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten

5 Leitlinien (BÄK 2008, GTH 1994, GTH 2000, UKHCDO 2013, WFH 2012) geben Empfehlungen zur Behandlung mit Faktorpräparaten zur Immuntoleranzinduktion. Die Leitlinie UKHCDO 2013 erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. 2 Studien aus Fragestellung 1 treffen für dieses Themengebiet zu (Tabelle 64).

Die beiden Studien beinhalten den Vergleich eines hochdosierten versus niedrigdosierten Faktor-VIII-Therapieregimes zur Induktion einer Immuntoleranz bei Hämophilie-A-Patienten mit Inhibitoren. Bei der Gegenüberstellung ist zu berücksichtigen, dass eine Behandlung mit Faktorpräparaten nur eine von mehreren zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zur Therapie von Patienten mit Hemmkörpern darstellt.

Evidenzbasierte Leitlinien

Bei den Empfehlungen handelt es sich um altersunabhängige Empfehlungen, die nicht spezifisch für eine Population / Alterskohorte erstellt wurden. Dabei beziehen sich die Empfehlungen auf die Untersuchung auf Hemmkörper, auf die Indikation zur Immuntoleranz-Induktion sowie auf Dosierungsschemata für diese wie auch auf allergische Reaktionen und das Monitoring von Patienten, bei denen ein Therapiewechsel angestrebt wird (UKHCDO 2013 [GoR 1, 2; LoE B, C]).

Die Leitlinie UKHCDO 2013 gibt zwar Literatur an, diese lässt sich aber durchgängig den Empfehlungen nicht eindeutig und direkt zuordnen. Aufgrund des angegebenen LoE und der Klassifizierung desselben (siehe Anhang G) handelt es sich um mittlere und niedrige Evidenz, die den Empfehlungen zugrunde gelegt wurde. Eine detaillierte Beschreibung, was unter mittlerer und niedriger Evidenz verstanden wird, kann dem Klassifizierungssystem in Anhang G nicht eindeutig entnommen werden.

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Bei den Empfehlungen handelt es sich um altersunabhängige Empfehlungen, die nicht spezifisch für eine Population / Alterskohorte erstellt wurden, sowie Empfehlungen spezifisch sowohl für Erwachsene als auch für Kinder. Dabei beziehen sich die altersunabhängigen Empfehlungen inhaltlich auf die Behandlung akuter Blutungen bei Hemmkörperhämophilie A, auf die Untersuchung auf Hemmkörper, auf die Indikation zur Immuntoleranz-Induktion wie auch auf allergische Reaktionen und das Monitoring von Patienten, bei denen ein Therapiewechsel angestrebt wird (BÄK 2008 [GoR 1; LoE C+]; GTH 1994 / 2000 [GoR / LoE n. a.]; WFH 2012 [GoR n. a.; LoE Level 2, 4]).

Die Empfehlungen spezifisch für Erwachsene und Kinder beziehen sich auf die Therapie bei Low- und High-Respondern (BÄK 2008 [GoR 1, 2; LoE C]; GTH 1994 / 2000 [GoR / LoE n. a.]; WFH 2012 [GoR n. a.; LoE 3]). Eine Leitlinie empfiehlt zudem einen Abbruch der Therapie bei Versagen der Eliminationstherapie sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern (BÄK 2008 [GoR 2; LoE C]).

Die Empfehlungen der Leitlinien BÄK 2008 und WFH 2012 sind teilweise direkt mit Literaturangaben hinterlegt.

Die beiden Studien aus Fragestellung 1 stimmen nicht mit den 3 Referenzen der Leitlinie BÄK 2008 und den 4 Referenzen der Leitlinie WFH 2012 überein (Tabelle 64).

Tabelle 64: Gegenüberstellung der Evidenz zum Themengebiet „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“

Leitlinie	Studien aus Evidenzkartierung		Zusätzliche Referenzen ^b
	Hay 2012 (International- Immune Tolerance- Studie)	Resist naive ^a	
Evidenzbasierte Leitlinien			
UKHCDO 2013	-	-	-
Nicht-evidenzbasierte Leitlinien			
BÄK 2008	-		Astermark 2006, Astermark 2007, Gringeri 2005
WFH 2012	-		Berntorp 2011, Hay 2006, Kempton 2010, McMillan 1988
a: laufende Studie b: die entsprechenden Referenzen der Evidenz aus themenrelevanten Empfehlungen, die nicht mit den Studien aus der Evidenzkartierung übereinstimmen, finden sich in Anhang H.1. -: keine Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrunde liegenden Evidenz mit den im Rahmen der Evidenzkartierung identifizierten Studien			

6.2.3.2 Teilschritt 2: Deskriptive Gegenüberstellung von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und von Ergebnissen der Nutzenbewertung aus Fragestellung 2

Zur Gegenüberstellung von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen mit den Ergebnissen der Nutzenbewertung wurden Empfehlungen aus den Leitlinien und der Behandlungsalgorithmen ausschließlich zur prophylaktischen versus anlassbezogenen Behandlung sowie die Ergebnisse aus Teilfragestellung 2 (siehe Kapitel 5) herangezogen. Die Empfehlungen der Leitlinien und Behandlungsalgorithmen zum Themengebiet „unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“ finden sich in Anhang H.

Von den Leitlinien wurden ausschließlich Empfehlungen zur schweren Hämophilie A angegeben. Spezifische Empfehlungen zur Hämophilie B liegen nicht vor.

Empfehlungen spezifisch für Jugendliche / Erwachsene

Aussagen der Algorithmen

Generell empfehlen die Algorithmen 1 und 2, eine prophylaktische Therapie bei Erwachsenen durchzuführen.

Algorithmus 3 empfiehlt eine Prophylaxe im Kindes- und Jugendalter bis zum Abschluss der Berufsausbildung, bei Erwachsenen dagegen grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit einem Faktorpräparat. Algorithmus 4 empfiehlt eine Fortführung der Prophylaxe im Jugendalter.

Evidenzbasierte Leitlinien

Bei Patienten mit fortgeschrittenen Arthropathien sollte nach Aussagen der Leitlinie UKHCDO 2010 eine kurzzeitige oder dauerhafte Prophylaxe in Betracht gezogen werden (GoR 2; LoE C). Weiterhin empfiehlt die Leitlinie eine Fortführung einer im Kindesalter begonnenen prophylaktischen Dauerbehandlung auch im Erwachsenenalter (GoR 2; LoE B).

Nach Aussagen der Leitlinie UKHCDO 2010 sollte eine sekundärprophylaktische Dauerbehandlung nach intrakraniellen Blutungen erfolgen, wenn die eigentliche Ursache dafür nicht identifiziert werden konnte (GoR 2; LoE C).

Erfolgen nach Unterbrechung der prophylaktischen Behandlung Hämarthrosen, sollte die prophylaktische Behandlung nach Aussagen der UKHDCO 2010 fortgeführt werden, um Gelenkschäden zu vermeiden und die Lebensqualität zu verbessern (GoR 2; LoE C).

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Die Leitlinie BÄK 2008 empfiehlt konkret eine prophylaktische Dauerbehandlung bei Jugendlichen und empfiehlt weiterhin, diese individuell im Erwachsenenalter fortzuführen, um eine späte Ausbildung von Arthropathien zu vermeiden (GoR 2; LoE C+). Ebenso empfiehlt die Leitlinie OHTC 2014 eine Fortführung einer im Kindesalter begonnenen

prophylaktischen Dauerbehandlung auch im Erwachsenenalter (GoR / LoE n. a.). Bei Erwachsenen mit schwerer Hämophilie geben die Leitlinien GTH 1994 und GTH 2000 unter Angabe von Dosierungen Indikationen an, bei denen eine Behandlung bei Bedarf oder eine Dauerbehandlung erfolgen sollte (GoR / LoE n. a.).

Es besteht laut der Leitlinie WFH 2012 jedoch aufgrund einer unzureichenden Datenlage Unklarheit darüber, ob alle Patientengruppen von der Fortführung einer prophylaktischen Dauerbehandlung auch nach dem Eintritt ins Erwachsenenalter profitieren (WFH 2012 [GoR / LoE n. a.]).

Ergebnis der Nutzenbewertung

Für folgende Endpunkte zeigte sich in der Nutzenbewertung ein statistisch signifikanter Vorteil einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie für jugendliche und erwachsene Patienten mit schwerer Hämophilie A:

- Hinweis auf einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen (SPINART)
- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich des Schmerzes und des allgemeinen Gesundheitszustands (SPINART)

Für weitere Endpunkte zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen größeren Schaden einer der beiden Therapiestrategien. Für eine zeitlich befristete Prophylaxe und Patienten mit schwerer Hämophilie B liegt zudem keine Evidenz vor.

Schlussfolgerung

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 sowie der nicht-evidenzbasierten Leitlinien BÄK 2008, GTH 1994, GTH 2000, OHTC 2014 und WFH 2012 und der Behandlungsalgorithmen 3 und 4 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauertherapie bei Jugendlichen sowie die Behandlungsalgorithmen 1 und 2 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von erwachsenen Patienten zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich jedoch keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Erhalts und der Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden.

Davon abweichend empfiehlt lediglich Algorithmus 3 bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit einem Faktorpräparat. Diese Empfehlung wird durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt.

Empfehlungen spezifisch für Kinder

Aussagen der Algorithmen

Die Behandlungsalgorithmen enthielten keine Empfehlungen spezifisch für Kinder zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung).

Evidenzbasierte Leitlinien

Die Leitlinie UKHCDO 2010 empfiehlt eine prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel zur Prävention von Hämarthrosen und anderen Blutungen (GoR 1; LoE A). Zusätzlich empfiehlt sie die prophylaktische Behandlung erst nach der zweiten Gelenkblutung zu beginnen (GoR 2; LoE B).

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Unter Angabe von Dosierungen wird für Kinder mit schwerer Hämophilie nach Aussagen der Leitlinien BÄK 2008 sowie OHTC 2014 eine prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel zur Prävention von Hämarthrosen und anderen Blutungen empfohlen (BÄK 2008 [GoR / LoE n. a.]; OHTC 2014 [GoR / LoE n. a.]).

Die Behandlung sollte nach Aussage der Leitlinie BÄK 2008 nach ersten Gelenkblutungen oder häufigen anderen Blutungen beginnen und je nach klinischer Situation und Alter angepasst werden ([GoR / LoE n. a.]). Die blutungsvorbeugende Dauerbehandlung sollte nach Aussage der Leitlinie BÄK 2008 in Form ärztlich kontrollierter Heimselbstbehandlung erfolgen zur Vermeidung hämophiler Arthropathien (GoR 1; LoE A).

Die Leitlinien GTH 1994 und GTH 2000 geben spezifische Indikationen an, wann eine Dauerbehandlung oder Behandlung nach Bedarf durchgeführt werden sollte (GoR / LoE n. a.).

Die Leitlinie WFH 2012 empfiehlt ebenfalls als Option die prophylaktische Behandlung mit Faktorpräparaten und eine Eskalationstherapie abhängig von Blutungen und dem venösen Zugang (GoR / LoE n. a.).

Ergebnis der Nutzenbewertung

Für folgenden Endpunkt zeigte sich in der Nutzenbewertung ein statistisch signifikanter Vorteil einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie für Kinder mit schwerer Hämophilie A:

- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hinsichtlich schwerer Blutungen (ESPRIT und JOS)

Für weitere Endpunkte zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen größeren Schaden einer der beiden Therapiestrategien. Für eine zeitlich befristete Prophylaxe und Patienten mit schwerer Hämophilie B liegt zudem keine Evidenz vor.

Schlussfolgerung

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 und der nicht-evidenzbasierten Leitlinien BÄK 2008, GTH 1994 und GTH 2000 sowie die Behandlungsalgorithmen 1, 2, 3 und 4 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht. Die OHTC 2014 weicht insofern von den Ergebnissen der

Nutzenbewertung ab, da sie eine prophylaktische Behandlung für Kinder als anerkannte optimale Therapie beschreibt, ohne jedoch die insgesamt unzureichende Datenqualität und die damit verbundene Unsicherheit zu thematisieren. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich zudem keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Erhalts und der Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden.

Altersunabhängige Empfehlungen

Aussagen der Algorithmen

Der Behandlungsalgorithmus 3 empfiehlt bei wiederholten Blutungen, körperlichen oder psychischen Belastungen sowie Operationen eine zeitlich befristete Prophylaxe.

Evidenzbasierte Leitlinien

Die evidenzbasierten Leitlinien enthielten keine altersunabhängigen Empfehlungen zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung).

Nicht-evidenzbasierte Leitlinien

Nach Aussagen der WFH 2012 beugt eine prophylaktische Behandlung Blutungen und der Zerstörung von Gelenken vor und sollte daher ein Therapieziel sein, um auch eine normale Gelenkfunktion zu gewährleisten (WFH 2012 [GoR n. a.; LoE 2]). Die Leitlinien BÄK 2008 und WFH 2012 empfehlen bei wiederholten Blutungen, körperlichen oder psychischen Belastungen sowie Operationen eine zeitlich befristete Prophylaxe (BÄK 2008 [GoR 1; LoE C]; WFH 2012 [GoR n. a.; LoE 3, 4]).

Ergebnis der Nutzenbewertung

Für folgende Endpunkte zeigte sich in der Nutzenbewertung ein statistisch signifikanter Vorteil einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie für Patienten mit schwerer Hämophilie A:

Jugendliche und Erwachsene:

- Hinweis auf einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich schwerer Blutungen (SPINART)
- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Schmerzes und des allgemeinen Gesundheitszustands (SPINART)

Kinder:

- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich schwerer Blutungen (ESPRIT und JOS)

Für weitere Endpunkte zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen größeren Schaden einer der beiden Therapiestrategien. Für eine zeitlich befristete Prophylaxe und Patienten mit schwerer Hämophilie B liegt zudem keine Evidenz vor.

Schlussfolgerung

Die Empfehlungen der nicht-evidenzbasierten Leitlinien sowie des Behandlungsalgorithmus 3 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen grundsätzlich den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht.

Lediglich die Empfehlung der Leitlinie WFH 2012 zu einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen weicht hinsichtlich der Aussage von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab, dass die Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen und Zerstörung von Gelenken erfolgen soll. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich Erhalt und Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden. Darüber hinaus liegen keine Studien vor, die zeitlich befristete prophylaktische Therapiestrategien gegenüber anderen Therapiestrategien untersuchen.

6.2.4 Zusammenfassung

Ergebnisse der Befragung und der Leitlinienrecherche auf den Internetseiten der AWMF

Es wurde ein Fragebogen per E-Mail sowie postalisch an insgesamt 62 CCC sowie HBE versendet. 43 (69 %) der 62 angeschriebenen Einheiten gaben eine Rückmeldung. 4 Behandlungszentren haben einen Algorithmus für die Behandlung mit Faktorpräparaten sowie 13 potenziell relevante Leitlinien angegeben. Nach der Sichtung im Volltext wurden 10 Leitlinien für die weitere Bearbeitung eingeschlossen.

Über die Leitlinienrecherche auf den Internetseiten der AWMF wurden keine zusätzlichen relevanten Leitlinien identifiziert.

Bei mehr als der Hälfte der Leitlinien ($n = 7$) handelt es sich nicht um evidenzbasierte Leitlinien. 3 Leitlinien erfüllen jedoch die Kriterien der Evidenzbasierung und wurden somit als evidenzbasiert eingestuft. Alle Leitlinien sind publiziert. Bei den Behandlungsalgorithmen handelt es sich um, auf Expertenmeinungen beruhende Standards für die Behandlung mit Faktorpräparaten. Die von den Behandlungszentren angegebenen Algorithmen sind nicht publiziert.

Die aus den Leitlinien und Behandlungsalgorithmen extrahierten Empfehlungen beziehen sich auf Kinder sowie Jugendliche und Erwachsene. Teilweise geben die Leitlinien und Behandlungsalgorithmen altersunabhängige Empfehlungen zu den Themengebieten „anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten“, „unterschiedliche prophylaktische

Therapieregime“, „unterschiedliche Faktorpräparate“ sowie „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“. Diese altersunabhängigen Empfehlungen lassen sich aufgrund der Darstellung nicht eindeutig einer spezifischen Altersgruppe zuordnen.

Teilschritt 1: Deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und der in Fragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien

Themengebiet „unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“

Insgesamt 6 Leitlinien enthalten zu diesem Themengebiet Empfehlungen. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. Für dieses Themengebiet sind 3 Studien der Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 relevant.

Von den 6 Leitlinien geben die evidenzbasierte Leitlinie und 2 nicht-evidenzbasierte Leitlinien Literatur an. Dabei gibt die evidenzbasierte Leitlinie eine Studie sowie eine der nicht-evidenzbasierten Leitlinien 2 Studien an, die auch über die Evidenzkartierung in Fragestellung 1 identifiziert wurden. Die restlichen nicht-evidenzbasierten Leitlinien geben keine Literatur an.

Die übrigen 26 Referenzen der evidenzbasierten Leitlinie und die übrigen 10 beziehungsweise 12 Referenzen von 2 der nicht-evidenzbasierten Leitlinien stimmen nicht mit den für dieses Themengebiet identifizierten Studien aus Fragestellung 1 überein.

Spezifische Empfehlungen zur anlassbezogenen Behandlung

4 Leitlinien geben Empfehlungen zum Themengebiet „anlassbezogene Behandlung mit Faktorpräparaten“. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. 3 Studien aus Fragestellung 1 sind für dieses Themengebiet relevant.

Für dieses Themengebiet stimmen keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Themengebiet „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“

4 Leitlinien enthalten zum Themengebiet „unterschiedliche prophylaktische Therapieregime“ Empfehlungen. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. Aus Fragestellung 1 treffen für dieses Themengebiet 5 Studien zu.

Für dieses Themengebiet stimmt keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Themengebiet „unterschiedliche Faktorpräparate“

2 Leitlinien enthalten Empfehlungen zu diesem Themengebiet. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. Über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 wurden 6 relevante Studien für dieses Themengebiet identifiziert.

Für dieses Themengebiet stimmt keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Themengebiet „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“

5 Leitlinien geben Empfehlungen zum Themengebiet „unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten“. Eine Leitlinie erfüllte die Kriterien der Evidenzbasierung. 2 Studien aus Fragestellung 1 sind relevant für dieses Themengebiet.

Für dieses Themengebiet stimmte keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Teilschritt 2: Deskriptive Gegenüberstellung von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen und den Ergebnissen der Nutzenbewertung aus Fragestellung 2

Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Jugendliche und Erwachsene

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 sowie der nicht-evidenzbasierten Leitlinien BÄK 2008, GTH 1994, GTH 2000, OHTC 2014 und WFH 2012 und der Behandlungsalgorithmen 3 und 4 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauertherapie bei Jugendlichen sowie die Behandlungsalgorithmen 1 und 2 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von erwachsenen Patienten zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich jedoch keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Erhalts und der Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden.

Davon abweichend empfiehlt lediglich Algorithmus 3 bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit einem Faktorpräparat. Diese Empfehlung wird durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt.

Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Kinder

Die Empfehlungen der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 und der nicht-evidenzbasierten Leitlinien BÄK 2008, GTH 1994 und GTH 2000 sowie die

Behandlungsalgorithmen 1, 2, 3 und 4 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht. Die OHTC 2014 weicht insofern von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab, da sie eine prophylaktische Behandlung für Kinder als anerkannte optimale Therapie beschreibt, ohne jedoch die insgesamt unzureichende Datenqualität und die damit verbundene Unsicherheit zu thematisieren. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich zudem keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Erhalts und der Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden.

Altersunabhängige Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie

Die Empfehlungen der nicht-evidenzbasierten Leitlinien sowie des Behandlungsalgorithmus 3 hinsichtlich einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen zur Vorbeugung von Blutungen widersprechen grundsätzlich den Ergebnissen der Nutzenbewertung nicht.

Lediglich die Empfehlung der Leitlinie WFH 2012 zu einer prophylaktischen Dauerbehandlung von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen weicht hinsichtlich der Aussage von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab, dass die Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen und Zerstörung von Gelenken erfolgen soll. Auf Basis der vorliegenden Evidenz lassen sich keine Aussagen über einen Vorteil einer prophylaktischen Behandlung hinsichtlich Erhalt und Funktionsfähigkeit der Gelenke machen, da diese Endpunkte in den vorliegenden Studien nicht bzw. nicht mit validierten patientenrelevanten Instrumenten erhoben wurden. Darüber hinaus liegen keine Studien vor, die zeitlich befristete prophylaktische Therapiestrategien gegenüber anderen Therapiestrategien untersuchen.

6.3 Diskussion

Ziel von Fragestellung 3 war eine Überprüfung, inwieweit sich Leitlinien und Behandlungsalgorithmen zur langfristigen Therapie von Patienten mit schwerer Hämophilie in Deutschland auf die in den ersten beiden Fragestellungen identifizierte Evidenz stützen.

6.3.1 Informationsbasis

Evidenzbasierung

Für die Fragestellung 3 dieser Untersuchung wurden Leitlinien und Behandlungsalgorithmen herangezogen, die Empfehlungen zur Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie A oder B mit Blutgerinnungsfaktoren beinhalten und von den Behandlungszentren (CCC und HBE) übermittelt wurden. Über die Recherche auf den Seiten der AWMF konnte keine Leitlinie identifiziert werden.

Von den insgesamt 10 eingeschlossenen Leitlinien erfüllten 3 Leitlinien die Kriterien der Evidenzbasierung. Die Kriterien der Evidenzbasierung sind:

- die Empfehlungen der Leitlinie beruhen auf einer systematischen Literaturrecherche,
- die Empfehlungen sind grundsätzlich mit einer Evidenz- und / oder Empfehlungseinstufung (Level of Evidence [LoE] und / oder Grade of Recommendation [GoR]) versehen und
- die Empfehlungen sind grundsätzlich direkt bzw. indirekt mit den Referenzen der ihnen zugrunde liegenden Primär- und / oder Sekundärliteratur verknüpft (modifiziert nach AGREE [122]).

Es ist zu berücksichtigen, dass es bei der Prüfung der Kriterien auf Evidenzbasierung um formale Kriterien handelt. Die Evidenzbasierung einer Leitlinie setzt nicht voraus, dass jede in ihr enthaltene Einzelempfehlung mit einem hohen Evidenzlevel verknüpft ist. Auch systematisch und transparent erstellte und damit evidenzbasierte Leitlinien enthalten in der Regel Empfehlungen, die auf einer schwachen Evidenzgrundlage beruhen. Von der methodischen Qualität einer Leitlinie lässt sich aus diesem Grund nicht notwendigerweise auf die inhaltliche Qualität einzelner Empfehlungen schließen.

Der Einschluss von nicht-evidenzbasierten Leitlinien in diese Untersuchung führt also dazu, dass die Leitlinien oftmals keine Referenzen zu der den Empfehlungen zugrunde liegenden Primär oder Sekundärliteratur angeben und aus diesem Grund kein Abgleich mit den Referenzen aus Fragestellung 1 und 2 erfolgen konnte.

6.3.2 Gründe für fehlende Übereinstimmung der Evidenzen

Aktualität / Fehlende Bewertung von Primär- und Sekundärliteratur

Eine andere Einschränkung in Hinsicht auf die vorgestellten Ergebnisse ergibt sich dadurch, dass die eingeschlossenen Leitlinien möglicherweise in Bezug auf den medizinischen Wissensstand nicht aktuell genug sind, um eine höhere Übereinstimmung der den Empfehlungen zugrundeliegenden Evidenz mit den Studien aus Fragestellung 1 zu zeigen. 3 der von den Behandlungszentren übermittelten Leitlinien sind älter als 5 Jahre und stammen aus den Jahren 1994 (GTH 1994), 2000 (GTH 2000) sowie 2008 (UKHCDO 2008). Für die BÄK 2008 liegt zwar bereits eine aktualisierte Version aus 2014 vor, die Version von 2008 wurde aber von den Behandlungszentren übermittelt. Zudem hat für die aktualisierte Version keine inhaltliche Überarbeitung der für die vorliegende Untersuchung relevanten Empfehlungen stattgefunden, sodass für diese Untersuchung die Version von 2008 herangezogen wurde.

Neue Evidenz findet bekanntermaßen oft nur mit deutlicher Verzögerung Eingang in klinische Leitlinien. Der Verzicht auf die zusätzliche systematische Recherche und Bewertung von Primär und Sekundärliteratur (Systematische Übersichten) trägt zum Risiko eines möglichen Aktualitätsmangels bei [123,124].

Ein weiterer Grund, warum in den Leitlinien Literatur zitiert wurde, die nicht über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifiziert werden konnte, findet sich in den

Einschlusskriterien der Leitlinien auf der einen und den Einschlusskriterien der Evidenzkartierung der Fragestellung 1 auf der anderen Seite. Für die Evidenzkartierung wurden ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien sowie prospektive, parallele Interventionsstudien eingeschlossen, während in den Leitlinien eine breitere Evidenzbasis (hinsichtlich der Evidenzhierarchie) berücksichtigt wird.

Berücksichtigung von nicht oder nicht vollständig publizierten Studien in Leitlinien

Die Berücksichtigung nicht oder nicht vollständig publizierter Studiendaten kann die Ergebnisse von systematischen Übersichten und Meta-Analysen erheblich verändern [125,126]. Eine Auswirkung ihrer Berücksichtigung auf klinische Leitlinien beziehungsweise die Evidenzgrundlage der Empfehlungen ist zu vermuten. Inwieweit nicht oder nicht vollständig publizierte Studien in die eingeschlossenen Leitlinien eingeflossen sind, wurde nicht transparent in diesen dargestellt. Falls nicht oder nicht vollständig publizierte Studien nicht eingeschlossen worden sind, konnten diese entsprechend für den Abgleich mit den Referenzen aus Fragestellung 1 und 2 nicht herangezogen werden.

6.4 Fazit aus Teilfragestellung 3

Im Folgenden wird das Fazit für die beiden Teilschritte der Fragestellung 3 dargestellt. Für Fragestellung 3 wurden insgesamt 13 potenzielle relevante Leitlinien identifiziert, wobei 10 Leitlinien und 4 Behandlungsalgorithmen in die nähere Untersuchung eingeschlossen wurden.

Teilschritt 1: Deskriptive Gegenüberstellung der Evidenzbasis von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen mit der in Fragestellung 1 identifizierten Evidenz aus Studien

Für das Themengebiet „unterschiedliche Therapieregime (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“ stimmte eine Referenz der evidenzbasierten Leitlinie UKHCDO 2010 und 2 Referenzen der nicht-evidenzbasierten Leitlinie WFH 2012 mit den in Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Für die übrigen Themengebiete stimmte keine der Referenzen, die von den Leitlinien angegeben wurden, mit den über die Evidenzkartierung aus Fragestellung 1 identifizierten Studien überein.

Teilschritt 2: Deskriptive Gegenüberstellung von themenrelevanten Leitlinienempfehlungen / Behandlungsalgorithmen mit Ergebnissen der Nutzenbewertung aus Fragestellung 2

Zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Jugendliche und Erwachsene widersprechen die Empfehlungen der evidenzbasierten und nicht-evidenzbasierten Leitlinien und 2 der 3 Behandlungsalgorithmen den Ergebnissen der Nutzenbewertung einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie für Patienten mit schwerer Hämophilie A nicht. Lediglich ein Algorithmus empfiehlt bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit Faktorpräparaten, die durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt wird.

Auch zur prophylaktischen Dauertherapie spezifisch für Kinder widersprechen die Empfehlungen der evidenzbasierten und nicht-evidenzbasierten Leitlinien grundsätzlich nicht den Ergebnissen der Nutzenbewertung einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapiestrategie, mit Ausnahme einer Leitlinie, die generell eine prophylaktische Behandlung als bestes Therapieregime für Kinder empfiehlt, ohne jedoch die insgesamt unzureichende Datenqualität und die damit verbundene Unsicherheit zu thematisieren.

Hinsichtlich der altersübergreifenden Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie weicht eine nicht-evidenzbasierte Leitlinie von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab und empfiehlt eine prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen und Zerstörung von Gelenken als konkretes Therapieziel. Für den Endpunkt Gelenkveränderungen kann jedoch aus dem vorliegenden Ergebnis der Nutzenbewertung kein Vorteil für eine prophylaktische Behandlung abgeleitet werden, da entsprechende Daten fehlen.

6.5 Liste der eingeschlossenen Leitlinien

1. 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). Br J Haematol 2013; 160(2): 153-170.
2. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. Haemophilia 2012; 18(3): 319-325.
3. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H et al. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. Haemophilia 2014; 20(3): 322-325.
4. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders: a United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. Haemophilia 2008; 14(4): 671-684.
5. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. Br J Haematol 2010; 149(4): 498-507.
6. Schramm W. Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) - Ärztlicher Beirat: Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. Hamostaseologie 1994; 14(2): 81-83.
7. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia [online]. 2012 [Zugriff: 24.03.2015]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.
8. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. Br J Haematol 2013; 161(2): 157-165.
9. Schramm W, Scharrer I. Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. Hämophilie-Blätter 2000; 34(2): 62-65.
10. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Berlin: BÄK; 2008.

7 Fazit

Für die Evidenzkartierung wurden insgesamt 13 abgeschlossene und 3 noch laufende relevante Studien identifiziert, die Therapievergleiche in 4 übergeordneten Themengebieten untersuchten. Dabei liegen zur Hämophilie B für viele Fragestellungen keine Daten vor.

Die relevanten Studien wurden der Evidenzbasis von insgesamt 10 Leitlinien strukturiert nach Themengebiet der Evidenzkartierung gegenübergestellt. Für das Themengebiet „unterschiedliche Therapieregime (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)“ wurden 2 Referenzen aus Leitlinien identifiziert, die mit den identifizierten Langzeitstudien aus der Informationsbeschaffung übereinstimmten. Für die übrigen Themengebiete ergab sich dagegen keine Übereinstimmung von Referenzen aus Leitlinien mit den identifizierten Studien.

Für die Nutzenbewertung lagen zum Vergleich einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII eine Studie bei Jugendlichen und Erwachsenen sowie 2 Studien bei Kindern vor. Für folgende Endpunkte zeigte sich in der Nutzenbewertung ein Zusatznutzen einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Therapie für Patienten mit schwerer Hämophilie A:

Jugendliche und Erwachsene:

- Hinweis auf einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich schwerer Blutungen
- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich des Schmerzes und des allgemeinen Gesundheitszustands

Kinder:

- Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen der prophylaktischen Behandlung hinsichtlich schwerer Blutungen

Für weitere Endpunkte zeigte sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen bzw. einen größeren Schaden einer der beiden Therapiestrategien. Für den Vergleich der prophylaktischen gegenüber der anlassbezogenen Behandlung mit Faktor IX bei Patienten mit schwerer Hämophilie B lagen keine Daten vor.

Die Ergebnisse der Nutzenbewertung einer prophylaktischen gegenüber einer anlassbezogenen Behandlung mit Faktor VIII wurden den Empfehlungen der 10 eingeschlossenen Leitlinien beziehungsweise den 4 von den Behandlungszentren übermittelten Behandlungsalgorithmen gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass diese den Ergebnissen der Nutzenbewertung grundsätzlich nicht widersprechen. Lediglich ein Algorithmus empfiehlt bei erwachsenen Patienten grundsätzlich eine anlassbezogene Therapie mit Faktorpräparaten, welche durch die Ergebnisse der Nutzenbewertung nicht gestützt wird. Eine weitere Ausnahme bildet die Empfehlung einer Leitlinie, die generell eine

prophylaktische Behandlung als bestes Therapieregime für Kinder empfiehlt, ohne jedoch die insgesamt unzureichende Datenqualität und die damit verbundene Unsicherheit zu thematisieren. Auch hinsichtlich der altersübergreifenden Empfehlungen zur prophylaktischen Dauertherapie weicht eine Leitlinie von den Ergebnissen der Nutzenbewertung ab und empfiehlt eine prophylaktische Behandlung zur Vorbeugung von Blutungen und Zerstörung von Gelenken als konkretes Therapieziel. Für den Endpunkt Gelenkveränderungen kann jedoch aus dem vorliegenden Ergebnis der Nutzenbewertung kein Vorteil für eine prophylaktische Behandlung abgeleitet werden, da entsprechende Daten fehlen.

Hinsichtlich der untersuchten Themengebiete, die sich aus den Studien zur Behandlung der Hämophilie A oder B ergaben, war die Übereinstimmung der zugrunde liegenden Evidenz in den Leitlinien gering, da sich die Evidenzbasis der Leitlinien sehr stark unterscheidet beziehungsweise keine Evidenz angegeben wurde. Dennoch widersprechen die Leitlinien und Behandlungsalgorithmen dem Ergebnis der Nutzenbewertung grundsätzlich nicht.

8 Literatur

1. 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-e47.
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>.
3. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten [online]. 2014 [Zugriff: 08.01.2015]. URL: http://www.bundesaerztekammer.de/downloads/QLL_Haemotherapie_2014.pdf.
4. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD003429.
5. Manco-Johnson MJ, Riske B, Kasper CK. Advances in care of children with hemophilia. *Semin Thromb Hemost* 2003; 29(6): 585-594.
6. Coppola A, Franchini M, Tagliaferri A. Prophylaxis in people with haemophilia. *Thromb Haemost* 2009; 101(4): 674-681.
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.
8. Gouw SC, Van den Berg HM, Le Cessie S, Van der Bom JG. Treatment characteristics and the risk of inhibitor development: a multicenter cohort study among previously untreated patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2007; 5(7): 1383-1390.
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.
10. Iorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): CD004449.
11. Gouw SC, Van der Bom JG, Van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4648-4654.

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.
13. Deutsche Hämophiliegesellschaft. Verzeichnis der Hämophiliebehandlungszentren [online]. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: <http://www.dhg.de/wichtige-adressen/haemophiliezentren.html>.
14. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ et al. CONSORT 2010: explanation and elaboration; updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010; 340: c869.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vereinbarung über die vertrauliche Behandlung von Unterlagen [online]. 19.08.2005 [Zugriff: 11.03.2013]. URL: <http://www.iqwig.de/download/IQWiG-VFA-Mustervertrag.pdf>.
16. White GC 2nd, Rosendaal F, Aledort LM, Lusher JM, Rothschild C, Ingerslev J. Definitions in hemophilia. Recommendation of the scientific subcommittee on factor VIII and factor IX of the scientific and standardization committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Thromb Haemost 2001; 85(3): 560.
17. Gringeri A, Negrier C, Ewing N, Hoots K, Kurth-Heisel M. International immune tolerance study: randomised study of first time immunotolerance induction in patients with severe type a haemophilia with inhibitor at high risk of failure; comparison of induction of immune tolerance with FVIII concentrates with or without von Willebrand factor; REScue Immunotolerance STudy In ITI-Naïve Patients; RES.I.ST.NAÏVE [online]. 04.05.2009 [Zugriff: 28.08.2014]. URL: http://www.itistudy-resist.com/docs/synopsis/english/Protocol_Naive_version%201.2.pdf.
18. New York Presbyterian Hospital. International immune tolerance study [online]. In: ClinicalTrials.gov. 04.12.2009 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00212472>.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Joint outcome study [online]. In: ClinicalTrials.gov. 13.09.2005 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00207597>.
20. Bayer. Trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects compared to that of episodic treatment: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 11.12.2013 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00623480>.

21. Bayer HealthCare Pharmaceuticals. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compared to that of episodic treatment (SPINART) [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-000985-21.
22. Bayer. Trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects compared to that of episodic treatment: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 05.11.2014 [Zugriff: 04.03.2015]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00623480>.
23. Baxter Healthcare Corporation. Prophylaxis study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with hemophilia A: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386>.
24. Baxter. Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (advate rAHF PFM): a phase 4 study comparing two prophylactic regimens in subjects with severe or moderately severe hemophilia A [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-000347-29.
25. Baxter Healthcare. Prophylaxis study of recombinant factor VIII manufactured protein-free (rAHF-PFM) in patients with hemophilia A: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.10.2012 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00243386>.
26. Pfizer. Study comparing on-demand treatment with two prophylaxis regimens of beneFIX In patients with severe hemophilia B: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.08.2011 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00364182>.
27. Wyeth Pharmaceuticals. A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with 2 prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX (BeneFIX) reformulated drug product (rFIX-R) in subjects with severe hemophilia B [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2005-005246-40.
28. Pfizer. Study comparing on-demand treatment with two prophylaxis regimens of BeneFIX In patients with severe hemophilia B: study results [online]. In: ClinicalTrials.gov. 30.08.2011 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00364182>.
29. City of Hope Medical Center. Study of first TIME immunotolerance induction in severe hemophilia A patients with inhibitor at high risk of failure: comparison with FVIII concentrates with or without von Willebrand factor; RES.I.S.T. naive; full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 17.03.2014 [Zugriff: 01.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01051544>.

30. Fondazione Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi. Randomised study of first choice immunotolerance induction in patients with severe type a haemophilia with inhibitor at high risk of failure: comparison of induction of immune tolerance with FVIII concentrates with or without von Willebrand factor [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2008-007016-15.
31. Fondazione Angelo Bianchi Bonomi. Survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 19.08.2011 [Zugriff: 01.07.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT01064284>.
32. Fondazione Angelo Bianchi Bonomi. Survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers [online]. In: Iranian Registry of Clinical Trials. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: <http://www.irct.ir/searchresult.php?id=6161&number=1>.
33. Fondazione Centro Emofilia e Trombosi Angelo Bianchi Bonomi. Inhibitor development in previously untreated patients (PUPs) or minimally blood component-treated patients (MBCTPs) when exposed to plasma-derived von Willebrand factor-containing factor VIII (VWF/FVIII) concentrates and to recombinant factor VIII (rFVIII) concentrates: an independent, international, multicentre, prospective, controlled, randomised, open label, clinical trial [online]. In: EU Clinical Trials Register. [Zugriff: 01.07.2014]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2009-011186-88.
34. Sintesi Research. Research trial to study inhibitor development in previously untreated or minimally exposed children to two different commercially available types of factor VIII: this is Phase IV open lable, randomized, study comparing plasma derived factor VIII with recombinant factor VIII [online]. In: Clinical Trials Registry - India. 25.10.2013 [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://www.ctri.nic.in/Clinicaltrials/pmaindet2.php?trialid=1189>.
35. Pfizer. Study evaluating prophylaxis treatment & characterizing efficacy, safety, & PK of B-domain deleted recombinant FVIII: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. [Zugriff: 17.06.2014]. URL: <http://ClinicalTrials.gov/show/NCT00543439>.
36. Wyeth Research Division of Wyeth Pharmaceuticals. An open-label study to evaluate prophylaxis treatment, and to characterize the , efficacy, safety and pharmacokinetics of B domain deleted recombinant factor VIII albumin free (ReFacto AF) in children with hemophilia A [online]. In: EU Clinical Trials Register. 01.07.2014. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2006-005575-17.
37. European Medicines Agency. Voncento: European public assessment report [online]. 11.06.2013 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002493/WC500151259.pdf.

38. Food and Drug Administration. Humate-P: summary basis for approval [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM059198.pdf>.
39. European Medicines Agency. ReFacto AF: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2004 [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000232/WC500049003.pdf.
40. European Medicines Agency. ReFacto AF: European public assessment report; variation EMEA/H/C/II/59-68 [online]. 02.03.2009 [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000232/WC500049011.pdf.
41. European Medicines Agency. ReFacto AF: European public assessment report; variation EMEA/H/C/232/Article 46-FUM 136 [online]. 20.12.2011 [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000232/WC500135326.pdf.
42. European Medicines Agency. ReFacto AF: European public assessment report; variation EMEA/H/C/232/Article 46-FUM 132 [online]. 20.12.2011 [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000232/WC500135325.pdf.
43. Food and Drug Administration. ReFacto: Summary of basis for approval [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM059084.pdf>.
44. European Medicines Agency. BeneFIX: European public assessment report; scientific discussion [online]. 06.12.2005 [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000139/WC500020386.pdf.
45. European Medicines Agency. BeneFIX: European public Assessment report; variation EMEA/H/C/000139/II/0108 [online]. 17.01.2013 [Zugriff: 03.03.2015]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000139/WC500141970.pdf.
46. Food and Drug Administration. BeneFIX: summary of basis for approval [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM058970.pdf>.

47. European Medicines Agency. Helixate NexGen: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2004 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000276/WC500047818.pdf.
48. European Medicines Agency. Kogenate Bayer: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2004 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000275/WC500044441.pdf.
49. European Medicines Agency. Advate: European public assessment report; scientific discussion [online]. 2005 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion/human/000520/WC500022464.pdf.
50. European Medicines Agency. Kogenate Bayer; Helixate NexGen: European public assessment report; variation EMEA/H/C/000275/WS/0193; EMEA/H/C/000276/WS/0193 [online]. 15.03.2012 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000276/WC500127446.pdf.
51. European Medicines Agency. Kogenate Bayer; Helixate NexGen: European public assessment report; scientific conclusions and grounds for variation to the terms of the marketing authorisations [online]. 20.03.2014 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Conclusion/human/000276/WC500163499.pdf.
52. European Medicines Agency. Kogenate Bayer and Helixate NexGen: European public assessment report; procedures under Article 20 of Regulation (EC) No 726/2004 [online]. 05.12.2013 [Zugriff: 20.08.2014]. URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000276/WC500163494.pdf.
53. Food and Drug Administration. Kogenate: final review memo [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM209295.pdf>.
54. Food and Drug Administration. Advate: statistical review and evaluation [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM299731.pdf>.
55. Food and Drug Administration. Advate: BLA efficacy supplement; medical review; memo of sponsor's response to complete review letter [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL: <http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM299730.pdf>.

56. Food and Drug Administration. Advate: summary of basis for approval [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM093516.pdf>.
57. European Medicines Agency. NovoEight: European public assessment report [online]. 19.09.2013 [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002719/WC500157555.pdf.
58. Food and Drug Administration. NovoEight: clinical pharmacology BLA review [online]. 16.12.2012 [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM374324.pdf>.
59. Food and Drug Administration. NovoEight: final review memo of original application [online]. [Zugriff: 20.08.2014]. URL:
<http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/UCM375275.pdf>.
60. Baxter Healthcare Corporation. Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (Advate rAHF-PFM): a phase 4 study comparing two prophylactic regimens in subjects with severe or moderately severe hemophilia A; study 060201; full clinical study report [unveröffentlicht]. 2010.
61. Mountain States Regional Hemophilia & Thrombosis Center. A randomized prospective study for the prevention of joint disease in children with Factor VFFI deficiency [unveröffentlicht]. 2007.
62. Bayer HealthCare. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compared to that of episodic treatment (SPINART): study 12800; clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
63. Bayer HealthCare. Randomized, controlled, parallel, prospective trial to evaluate the effect of secondary prophylaxis with rFVIII therapy in severe hemophilia A adult and/or adolescent subjects, as applicable, compared to that of episodic treatment (SPINART): study 12800; clinical study report [unveröffentlicht]. 2014.
64. Behringwerke. Immunological status in HIV-positive haemophiliacs: study BI 4.022 / 7I-301 HA-A; clinical study report [unveröffentlicht]. 1996.
65. Wyeth. A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with 2 prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX (BeneFIX) reformulated drug product (rFIX-R) in subjects with severe hemophilia B: study 3090a1-400-WW (B1821002); final report [unveröffentlicht]. 2011.

66. Wyeth Pharmaceuticals. An open-label study to evaluate prophylaxis treatment, and to characterize the efficacy, safety, and pharmacokinetics of B-domain deleted recombinant factor VIII albumin free (moroctocog alfa [AF-CC]) in children with hemophilia A; study 3082B2-313-WW; interim clinical study report [unveröffentlicht]. 2013.
67. 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.
68. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535-544.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
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.
73. Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M. Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. *Haemophilia* 2014; 20(3): 349-353.
74. Carlsson M, Berntorp E, Björkman S, Lethagen S, Ljung R. Improved cost-effectiveness by pharmacokinetic dosing of factor VIII in prophylactic treatment of haemophilia A. *Haemophilia* 1997; 3(2): 96-101.
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.
76. Allain JP, Frommel D, Bosser C, Gazengel C, Larrieu MJ, Sultan Y. The role of HIV infectivity and composition of factor VIII concentrates on the immunity of haemophiliacs positive for HIV antibodies. *Vox Sang* 1987; 53(1): 37-43.
77. Gringeri A. Beriate-P study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S53-S54.

78. Mannucci PM, Gringeri A, De Biasi R, Baudo F, Morfini M, Ciavarella N. Immune status of asymptomatic HIV-infected hemophiliacs: randomized, prospective, two-year comparison of treatment with a high-purity or an intermediate-purity factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1992; 67(3): 310-313.
79. De Biasi R, Rocino A, Miraglia E, Mastrullo L, Quirino AA. The impact of a very high purity factor VIII concentrate on the immune system of human immunodeficiency virus-infected hemophiliacs: a randomized, prospective, two-year comparison with an intermediate purity concentrate. *Blood* 1991; 78(8): 1919-1922.
80. Rocino A, Biasi R. Hemofil-M study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S55-S57.
81. Seremetis SV, Aledort LM, Bergman GE, Bona R, Bray G, Brettler D et al. Three-year randomised study of high-purity or intermediate-purity factor VIII concentrates in symptom-free HIV-seropositive haemophiliacs: effects on immune status. *Lancet* 1993; 342(8873): 700-703.
82. Seremetis SV. Very-high-purity versus intermediate-purity factor VIII in human immunodeficiency virus-positive hemophiliacs: conclusions of a prospective 3-year study. *Semin Hematol* 1993; 30(4 Suppl 5): 10-13.
83. Seremetis S. Monoclate-P: Hemofil-M study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S45-S47.
84. Peerlinck K, Arnout J, Gilles JG, Saint-Remy JM, Vermeylen J. A higher than expected incidence of factor VIII inhibitors in multitransfused haemophilia A patients treated with an intermediate purity pasteurized factor VIII concentrate. *Thromb Haemost* 1993; 69(2): 115-118.
85. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the International Immune Tolerance Study: a randomized dose comparison. *Blood* 2012; 119(6): 1335-1344.
86. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Perez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 2): 15-23.
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.
88. Gringeri A. VWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 5): 73-77.
89. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Simoctocog alfa: Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A14-41 [online]. 11.02.2015 [Zugriff: 02.03.2015]. (IQWiG-Berichte; Band 277). URL: https://www.iqwig.de/download/A14-41_Simoctocog-alfa_Nutzenbewertung-35a-SGB-V.pdf.

90. Octapharma. Simoctocog alfa (Nuwiq): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Hämophilie A; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen; Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [online]. 28.10.2014 [Zugriff: 16.03.2015]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-708/2014-10-28_Modul4_Simoctocog-alfa.pdf.
91. Fayers P, Machin D. Quality of life: the assessment, analysis and interpretation of patient-reported outcomes. Chichester: Wiley; 2007.
92. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.
93. Lange S. The all randomized/full analysis set (ICH E9): may patients be excluded from the analysis? Drug Inf J 2001; 35(3): 881-891.
94. DerSimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. Control Clin Trials 1986; 7(3): 177-188.
95. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.
96. Baxter. Advate: Fachinformation [online]. 07.2014 [Zugriff: 02.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
97. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. Computat Stat Data Anal 1994; 17(5): 555-574.
98. Gilbert MS. Prophylaxis: musculoskeletal evaluation. Semin Hematol 1993; 30(3 Suppl 2): 3-6.
99. Pettersson H. Radiographic scores and implications. Semin Hematol 1993; 30(3 Suppl 2): 7-9.
100. Kilcoyne RF, Nuss R. Radiological assessment of haemophilic arthropathy with emphasis on MRI findings. Haemophilia 2003; 9(Suppl 1): 57-63.
101. Nuss R, Kilcoyne RF, Geraghty S, Shroyer AL, Rosky JW, Mawhinney S et al. MRI findings in haemophilic joints treated with radiosynoviorthesis with development of an MRI scale of joint damage. Haemophilia 2000; 6(3): 162-169.
102. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden: Version 4.2. Köln: IQWiG; 2015. URL: https://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_4-2.pdf.
103. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Aussagekraft von Surrogatendpunkten in der Onkologie: Rapid Report; Auftrag A10-05; Version 1.1 [online]. 21.11.2011 [Zugriff: 23.04.2013]. (IQWiG-Berichte; Band 80). URL: https://www.iqwig.de/download/A10-05_Rapid_Report_Version_1-1_Surrogatendpunkte_in_der_Onkologie.pdf.

104. Manco-Johnson MJ, Nuss R, Funk S, Murphy J. Joint evaluation instruments for children and adults with haemophilia. *Haemophilia* 2000; 6(6): 649-657.
105. Rodriguez-Merchan EC. Orthopaedic assessment in haemophilia. *Haemophilia* 2003; 9(Suppl 1): 65-74.
106. Bayer. Colorado adult joint assessment scale (CAJAS) validation: full text view [online]. In: ClinicalTrials.gov. 18.02.015 [Zugriff: 04.03.2015]. URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02284789?term=cajas&rank=1>.
107. Aronstam A, Rainsford SG, Painter MJ. Patterns of bleeding in adolescents with severe haemophilia A. *Br Med J* 1979; 1(6161): 469-470.
108. Field MJ, Lohr KN (Ed). Clinical practice guidelines: directions for a new program. Washington: National Academy Press; 1990. URL: http://books.nap.edu/openbook.php?record_id=1626&page=R1.
109. Graham RM, Mancher M, Miller-Wolman D, Greenfield S, Steinberg E. Clinical practice guidelines we can trust. Washington: National Academies Press; 2011. URL: http://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/International/IOM_CPG_lang_2011.pdf.
110. Council of Europe. Developing a methodology for drawing up guidelines on best medical practices: recommendation Rec(2001)13 adopted by the Committee of Ministers of the Council of Europe on 10 October 2001 and explanatory memorandum. Straßburg: Council of Europe Publishing; 2002. URL: <http://www.leitlinien.de/mdb/edocs/pdf/literatur/coe-rec-2001-13.pdf>.
111. Europarat. Entwicklung einer Methodik für die Ausarbeitung von Leitlinien für optimale medizinische Praxis: Empfehlung Rec(2001)13 des Europarates und erläuterndes Memorandum. *Z Arztl Fortbild Qualitätssich* 2002; 96(Suppl 3): 1-60.
112. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Berlin: BÄK; 2008.
113. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3): 319-325.
114. Schramm W. Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) - Ärztlicher Beirat: Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Hamostaseologie* 1994; 14(2): 81-83.
115. Schramm W, Scharrer I. Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Hämophilie-Blätter* 2000; 34(2): 62-65.
116. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H et al. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 2014; 20(3): 322-325.

117. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013; 161(2): 157-165.
118. 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). *Br J Haematol* 2013; 160(2): 153-170.
119. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149(4): 498-507.
120. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders: a United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; 14(4): 671-684.
121. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia [online]. 2012 [Zugriff: 24.03.2015]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.
122. AGREE Next Steps Consortium. Appraisal of guidelines for research & evaluation II: AGREE II instrument [online]. 09.2013 [Zugriff: 03.09.2014]. URL: http://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/10/AGREE-II-Users-Manual-and-23-item-Instrument_2009_UPDATE_2013.pdf.
123. Shekelle PG, Ortiz E, Rhodes S, Morton SC, Eccles MP, Grimshaw JM et al. Validity of the agency for healthcare research and quality clinical practice guidelines: how quickly do guidelines become outdated? *JAMA* 2001; 286(12): 1461-1467.
124. Shojania KG, Sampson M, Ansari MT, Ji J, Doucette S, Moher D. How quickly do systematic reviews go out of date? A survival analysis. *Ann Intern Med* 2007; 147(4): 224-233.
125. Ioannidis JP. Effectiveness of antidepressants: an evidence myth constructed from a thousand randomized trials? *Philos Ethics Humanit Med* 2008; 3: 14.
126. McGauran N, Wieseler B, Kreis J, Schüler YB, Kölsch H, Kaiser T. Reporting bias in medical research: a narrative review. *Trials* 2010; 11(1): 37.
127. Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. *J Med Libr Assoc* 2006; 94(4): 451-455.
128. Lefebvre C, Manheimer E, Glanville J. Searching for studies [online]. In: Higgings JPT, Green S (Ed.). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.1.0*. 20.03.2011 [Zugriff: 25.11.2014]. URL: http://handbook.cochrane.org/chapter_6/6_searching_for_studies.htm.

129. EuroQol Group. Euroqol EQ-5D (EQ-5D) [online]. In: PROQOLID: Patient-Reported Outcome and Quality Of Life Instruments Database. 09.2014 [Zugriff: 09.02.2015]. URL: http://www.proqolid.org/instruments/euroqol_eq_5d_eq_5d.
130. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987; 30(2): 191-197.
131. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis* 1978; 37(4): 378-381.
132. Ferraz MB, Quaresma MR, Aquino LR, Atra E, Tugwell P, Goldsmith CH. Reliability of pain scales in the assessment of literate and illiterate patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1990; 17(8): 1022-1024.
133. Grafton KV, Foster NE, Wright CC. Test-retest reliability of the Short-Form McGill Pain Questionnaire: assessment of intraclass correlation coefficients and limits of agreement in patients with osteoarthritis. *Clin J Pain* 2005; 21(1): 73-82.
134. Jensen MP, Karoly P, Braver S. The measurement of clinical pain intensity: a comparison of six methods. *Pain* 1986; 27(1): 117-126.
135. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. *Psychol Med* 1988; 18(4): 1007-1019.
136. Rentz A, Flood E, Altisent C, Bullinger M, Klamroth R, Garrido RP et al. Cross-cultural development and psychometric evaluation of a patient-reported health-related quality of life questionnaire for adults with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(5): 1023-1034.

Anhang A – Suchstrategien

A.1 – Bibliografische Literaturrecherche

1. Embase

Suchoberfläche: Ovid

Embase 1974 to 2014 May 21

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [127] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Wong [127] – High sensitivity strategy

#	Searches
1	*Hemophilia A/
2	*Hemophilia B/
3	(sever* and (haemophilia* or hemophilia*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	Recombinant Blood Clotting Factor 8/dt [Drug Therapy]
6	Blood Clotting Factor 8/dt [Drug Therapy]
7	Blood Clotting Factor 8 Concentrate/dt [Drug Therapy]
8	Blood Clotting Factor 9/
9	(factor* adj1 (IX or VIII or clotting)).ti,ab.
10	((on-demand* or episodic* or prophyla*) adj7 (treatment or therapy)).ti,ab.
11	or/5-10
12	and/4,11
13	random*.tw.
14	clinical trial*.mp.
15	exp health care quality/
16	or/13-15
17	and/12,16
18	meta analysis*.mp.
19	search*.tw.
20	review.pt.
21	or/18-20
22	and/12,21

#	Searches
23	or/17,22
24	23 not MEDLINE*.cr.

2. MEDLINE

Suchoberfläche: Ovid

- Ovid MEDLINE(R)1946 to May Week 2 2014
- Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations May 21, 2014
- Ovid MEDLINE(R) Daily Update May 21, 2014 2014

Es wurden folgende Filter übernommen:

Systematische Übersicht: Wong [127] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity;

RCT: Lefebvre [128] – Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity-maximizing version (2008 revision)

#	Searches
1	*Hemophilia A/
2	*Hemophilia B/
3	(sever* and (haemophilia* or hemophilia*)).ti,ab.
4	or/1-3
5	Factor VIII/ad, pk, tu [Administration & Dosage, Pharmacokinetics, Therapeutic Use]
6	Factor IX/ad, pk, tu [Administration & Dosage, Pharmacokinetics, Therapeutic Use]
7	(factor* adj1 (IX or VIII or clotting)).ti,ab.
8	((on-demand* or episodic* or prophyla*) adj7 (treatment or therapy)).ti,ab.
9	or/5-8
10	and/4,9
11	randomized controlled trial.pt.
12	controlled clinical trial.pt.
13	(randomized or placebo or randomly or trial or groups).ab.
14	drug therapy.fs.
15	or/11-14

#	Searches
16	exp animals/ not humans/
17	15 not 16
18	and/10,17
19	meta analysis.mp,pt.
20	search*.tw.
21	review.pt.
22	or/19-21
23	and/10,22
24	or/18,23
25	remove duplicates from 24

3. PubMed

Suchoberfläche: NLM

- PubMed - as supplied by publisher
- PubMed - in process
- PubMed – OLDMEDLINE
- PubMed – pubmednotmedline

Search	Query
#1	Search sever*[tiab] AND haemophilia*[tiab] OR hemophilia*[tiab]
#2	Search factor*[tiab] AND (IX[tiab] OR VIII[tiab] OR clotting[tiab])
#3	Search (on-demand*[tiab] OR episodic*[tiab] OR prophyla*[tiab]) AND (treatment[tiab] OR therapy[tiab])
#4	Search #1 AND (#2 OR #3)
#5	Search random*[tiab] or placebo[tiab] or trial[tiab] or groups[tiab]
#6	Search meta analysis[tiab] or review[tiab] or search*[tiab]
#7	Search #4 AND (#5 OR #6)
#8	Search #7 NOT Medline[sb]

The Cochrane Library**Suchoberfläche: Wiley**

- Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Issue 5 of 12, May 2014
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials), Issue 4 of 12, April 2014
- Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews), Issue 2 of 4, April 2014
- Health Technology Assessment Database (Technology Assessments), Issue 2 of 4, April 2014

ID	Search
#1	MeSH descriptor: [Hemophilia A] this term only
#2	MeSH descriptor: [Hemophilia B] this term only
#3	(sever* and (haemophili* or hemophili*)):ti,ab
#4	sever* and (haemophili* or hemophili*)
#5	#1 or #2 or #3
#6	#1 or #2 or #4
#7	MeSH descriptor: [Factor VIII] this term only and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Pharmacokinetics - PK, Therapeutic use - TU]
#8	MeSH descriptor: [Factor IX] this term only and with qualifier(s): [Administration & dosage - AD, Pharmacokinetics - PK, Therapeutic use - TU]
#9	(factor* near/1 (IX or VIII or clotting)):ti,ab
#10	((on-demand* or episodic* or prophyla*) near/7 (treatment or therapy)):ti,ab
#11	factor* near/1 (IX or VIII or clotting)
#12	(on-demand* or episodic* or prophyla*) near/7 (treatment or therapy)
#13	#7 or #8 or #9 or #10
#14	#7 or #8 or #11 or #12
#15	#5 and #13 in Cochrane Reviews (Reviews and Protocols)
#16	#5 and #13 in Trials
#17	#6 and #14 in Other Reviews
#18	#6 and #14 in Technology Assessments

A.2 – Suche in Studienregistern

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- Internetadresse: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(factor VIII OR factor IX) AND hemophilia

2. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal

Anbieter: *World Health Organization*

- Internetadresse: <http://www.who.int/ictpr/en/>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
hemophilia AND factor VIII
hemophilia AND factor IX

3. EU Clinical Trials Register

Anbieter: *European Medicines Agency*

- Internetadresse: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
haemophilia AND factor VIII
hemophilia AND factor VIII
haemophilia AND factor IX
hemophilia AND factor IX

Anhang B – Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Nicht E 1 (Population)

1. Auerswald G, Bade A, Haubold K, Overberg D, Masurat S, Moorthi C. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study. *Haemophilia* 2013; 19(3): 438-444.
2. Eckhardt CL, Mauser-Bunschoten EP, Peters M, Leebeek FWG, Van der Meer FJM, Fijnvandraat K. Inhibitor incidence after intensive FVIII replacement for surgery in mild and moderate haemophilia A: a prospective national study in the Netherlands. *Br J Haematol* 2012; 157(6): 747-752.
3. Magnin AA, Johnson SE. Report of a clinical trial of a Canadian preparation of antihemophilic factor. *Can Med Assoc J* 1979; 121(4): 422-424, 427.

Nicht E 2 (Intervention)

1. Abbeuhl B, Ploder B, Fritsch S, Patrone L, Ewenstein B, Wong WY. The prolong-ate study: a phase 2/3 study evaluating the efficacy and safety of BAX 855, a pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII) with extended half-life, for prophylactic and episodic treatments in severe haemophilia A. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 2): 62.
2. Aronstam A, Kirk PJ, McHardy J, Culver-James JW, McLellan DS, Turk P et al. Twice weekly prophylactic therapy in haemophilia A. *J Clin Pathol* 1977; 30(1): 65-67.
3. Auerswald G, Klamroth R, Miesbach W, Oldenburg J, Pollmann H, Allen G et al. Clinical evaluation of longer-lasting recombinant Factor IX Fc fusion protein in patients with haemophilia B. *Hamostaseologie* 2013; 33(1): A8-A9.
4. Collins PW, Colberg T, Young G, Abdul Karim F, Angchaisuksiri P, Gursel T et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of nonacog beta pegol (N9-GP) for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in patients with haemophilia B. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 19.
5. Coyle T, Reding M, Lin J, Michaels L, Shah A, Powell J. An open-label phase I study to evaluate the pharmacokinetics and safety profile of Bay 94-9027, a PEGylated B-domain-deleted recombinant factor VIII, in previously treated patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 22.
6. Di Minno G, Cerbone AM, Coppola A, Cimino E, Di Capua M, Pamparana F et al. Longer-acting factor VIII to overcome limitations in haemophilia management: the PEGylated liposomes formulation issue. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 1): 2-6.
7. Fischer K, Kulkarni R, Bradbury M, Ragni MV, Rangarajan S, Dong Y et al. Pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein (RFIXFC) in pediatric subjects with hemophilia B: an interim analysis of the Kids B-LONG study. *Blood* 2013; 122(21): 3599.

8. Goerisch S, Walsch R, Kerschgens B, Lederman M, Deisem D, Bassiri B et al. Clinical development program for bay 94-9027, a long acting pegylated b-domain-deleted recombinant factor VIII for patients with hemophilia A. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 29-30.
9. Iorio A, Matino D, D'Amico R, Makris M. Recombinant Factor VIIa concentrate versus plasma derived concentrates for the treatment of acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (8): CD004449.
10. Lalezari S, Coppola A, Lin J, Enriquez MM, Tseneklidou-Stoeter D, Powell J et al. Patient characteristics that influence efficacy of prophylaxis with rFVIII-FS three times per week: a subgroup analysis of the LIPLONG study. *Haemophilia* 2014; 20(3): 354-361.
11. Lalezari S, Martinowitz U, Windyga J, Enriquez MM, Delesen H, Schwartz L et al. Correlation between endogenous VWF: Ag and PK parameters and bleeding frequency in severe haemophilia A subjects during three-times-weekly prophylaxis with rFVIII-FS. *Haemophilia* 2013; 20(1): e15-e22.
12. Lubetsky A, Lissitchkov T, Santagostino E, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C et al. Efficacy, PK and safety results of clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor ix with albumin (RIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B. *Blood* 2013; 122(21): 1109.
13. Lubetsky A, Lissitchkov T, Yotov G, Luboshitz J, Lalezari S, Barazani-Brutman T et al. Safety and pharmacokinetic results of a phase I/II clinical trial of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B (PROLONG-9FP). *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 24.
14. Luk A, Jiang H, Sommer J, Pestana H, Nugent K, Pierce G. Clinical trial for long-lasting recombinant factor VIII-FC (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A (A-LONG). *Haemophilia* 2011; 17(2): 356.
15. Lusher JM. A longer acting rFVIII, safe and effective. *Blood* 2014; 123(3): 304-305.
16. Mahlangu J, Powell J, Josephson N, Klamroth R, Parra Lopez R, Morfini M et al. Long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion (rFVIII-Fc) for perioperative management of subjects with haemophilia A in the phase 3 A-LONG study. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 459.
17. Mahlangu J, Powell J, Ragni M, Chowdary P, Josephson N, Pabinger I et al. A-LONG: results from a phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc). *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 168-169.
18. Mahlangu J, Powell J, Ragni M, Chowdary P, Josephson N, Pabinger I et al. Phase 3 clinical study of recombinant FC fusion factor FVIII (RFVIII-Fc) demonstrated safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (A-LONG). *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 70-71.

19. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I et al. Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 2014; 123(3): 317-325.
20. Martinowitz U, Lubetsky A. Phase I/II, open-label, multicenter, safety, efficacy and PK study of a recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (rIX-FP) in subjects with hemophilia B. *Thromb Res* 2013; 131(Suppl 2): S11-S14.
21. Martinowitz U, Lubetsky A, Santagostino E, Jotov G, Brutman-Barazani T, Voigt C et al. Efficacy, PK and safety results of a Phase I/II clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 240-241.
22. Martinowitz U, Lubetsky A, Santagostino E, Jotov G, Luboshitz J, Lalezari S et al. Efficacy, PK and safety results of a phase I/II clinical trial of recombinant fusion protein linking coagulation factor ix with albumin (rIX-FP) in previously treated patients with haemophilia B (PROLONG - 9FP). *Blood* 2012; 120(21): 1121.
23. Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV, Escobar M, Kempton C, Collins PW et al. Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. *Haemophilia* 2012; 18(6): 881-887.
24. Martinowitz U, Shapiro AD, Quon DV, Escobar MA, Kempton CL, Collins P et al. Pharmacokinetic behavior of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with hemophilia B: repeat pharmacokinetic study and subgroup analysis. *Blood* 2011; 118(21): 2267.
25. Martinowitz U, Windyga J, Powell J, Maas Enriquez M, Scharrer I. Pharmacokinetic results and correlations with intrinsic von Willebrand factor levels from a randomized, double-blind study of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 vs. 3-times-weekly sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 25.
26. Morfini M, Mannucci PM, Mariani G, Panicucci F, Petrucci F, Baicchi U et al. Evaluation of prophylactic replacement therapy in haemophilia B. *Scand J Haematol* 1976; 16(1): 41-47.
27. Neelakantan S, Li S, Powell J, Josephson N, Pasi J, Perry D et al. Population pharmacokinetic analysis of long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in patients with severe haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 354-355.
28. Oldenburg J, Shapiro A, Ragni MV, Kulkarni R, Kulke S, Potts J et al. Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor VIII Fc fusion protein in patients with severe haemophilia A: experience from the A-LONG clinical study. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 2): 60-61.

29. Pabinger I, Klamroth R, Valentino LA, Gill JC, Levy H, Samuels R et al. Pharmacokinetic results from a phase I/III study of a novel recombinant single-chain factor VIII (rVIISingleChain) compared to octocog alfa in severe haemophilia A patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 712.
30. Pabinger-Fasching I, Klamroth R, Oldenburg J, Brand B, Greblikas F, Brennan A et al. Pivotal (A-LONG) and extension (ASPIRE) studies to investigate longlasting recombinant factor VIII Fc fusion protein in patients with severe hemophilia A. *Hamostaseologie* 2013; 33(1): A32.
31. Powell J, Ingerslev J, Enriquez MM, Martinowitz U. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly bay 79-4980 vs. three-times-weekly rFVIII-FS: a randomized, active-controlled, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 726.
32. Powell J, Josephson N, Perry D, Nugent K, Gor D, Pestana H et al. Clinical development of rFVIIIFc, a novel, long-lasting recombinant Fc fusion replacement factor, in patients with severe hemophilia A. *Am J Hematol* 2012; 87(Suppl 1): S176-S177.
33. Powell J, Martinowitz U, Windyga J, Di Minno G, Hellmann A, Pabinger I et al. Efficacy and safety of prophylaxis with once-weekly BAY 79-4980 compared with thrice-weekly rFVIII-FS in haemophilia A patients: a randomised, active-controlled, double-blind study. *Thromb Haemost* 2012; 108(5): 913-922.
34. Powell J, Ozelo M, Pasi J, Ragni M, Valentino L, Mahlangu J et al. Safety, efficacy, and improved pharmacokinetics (PK) demonstrated in a phase 3 clinical trial of extended half-life recombinant FC fusion factor IX (B-LONG). *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 76-77.
35. Powell J, Ozelo MC, Pasi J, Ragni M, Valentino LA, Mahlangu J et al. B-LONG: results from a phase 3 study of safety, efficacy, and pharmacokinetics of long-lasting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc). *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 240.
36. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN et al. Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N Engl J Med* 2013; 369(24): 2313-2323.
37. Ragni M, Josephson N, Mahlangu J, Pasi J, Perry D, Powell J et al. Treatment of bleeding episodes in subjects with haemophilia A with long-lasting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIIIFc) in the phase 3 A-LONG study. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 928-929.
38. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C et al. Results of a phase I international clinical trial of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in patients with hemophilia B (PROLONG-9FP). *Hamostaseologie* 2012; 32(1): A12.
39. Schimpf K, Baumann P. Die ambulante Dauerbehandlung der Hämophilie B: eine kontrollierte Studie. *Dtsch Med Wochenschr* 1976; 101(7): 233-238.

40. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Die ambulante Dauerbehandlung der Hämophilie A: eine kontrollierte Studie. Dtsch Med Wochenschr 1976; 101(5): 141-148.
41. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. Scand J Haematol 1977; 19(Suppl 30): 79-80.
42. Sorensen B, Singer J, Fritsch S, Ewenstein B, Wong WY. The prolong-ate study: a phase 2/3 study to evaluate efficacy and safety of bax 855, a longer-acting pegylated full-length recombinant factor VIII (PEG-RFVIII), for prophylaxis and treatment of bleeding in severe hemophilia A. Haemophilia 2013; 19(Suppl 2): 39.
43. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, Andreev Y. Prolonged bleeding-free period following prophylactic infusion of recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes. Blood 2006; 108(12): 3668-3673.
44. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, Khametova RN. Evaluation of liposomal dose in recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes for the treatment of patients with severe haemophilia A. Thromb Haemost 2008; 100(3): 429-434.
45. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina F, Oh MS et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of a recombinant factor IX (BAX326) in previously-treated pediatric patients <12 years of age with severe or moderately severe hemophilia B. Blood 2013; 122(21): 1118.
46. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh M et al. Prophylaxis with a recombinant factor IX (BAX326*) in pediatric PTPS with hemophilia B. Haemophilia 2014; 20(Suppl 2): 67-68.
47. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. Haemophilia 2014; 20(3): 362-368.
48. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito L, Xiong Y, Abbuehl BE et al. Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in moderately-severe or severe hemophilia B patients: results from the BAX326 pivotal study. J Thromb Haemost 2013; 11(Suppl 2): 539.
49. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M et al. Efficacy and safety of a novel rFIX (BAX326): phase III study in previously treated patients with severe or moderately severe hemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures. J Thromb Haemost 2013; 11(Suppl 2): 829-830.
50. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicenter study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) hemophilia B. Blood 2012; 120(21): 2222.

51. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: a prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <=2%) haemophilia B. *Haemophilia* 2014; 20(1): 15-24.

52. Young G, Mahlangu J, Nolan B, Brown S, Valentino LA, Liesner R et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII FC fusion protein (RFVIII-FC) in pediatric subjects with hemophilia a: an interim analysis of the Kids A-LONG study. *Blood* 2013; 122(21): 3609.

Nicht E 3 (Vergleichsbehandlung)

1. Abshire TC, Brackmann HH, Scharrer I, Hoots K, Gazengel C, Powell JS et al. Sucrose formulated recombinant human antihemophilic factor VIII is safe and efficacious for treatment of hemophilia A in home therapy: results of a multicenter, international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2000; 83(6): 811-816.

2. 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(1): 81-90.

3. Auerswald G, Thompson AA, Recht M, Brown D, Liesner R, Guzman-Becerra N et al. Experience of Advate rAHF-PFM in previously untreated patients and minimally treated patients with haemophilia A. *Thromb Haemost* 2012; 107(6): 1072-1082.

4. Aznar JA, Cabrera N, Matysiak M, Zawilska K, Gercheva L, Antonov A et al. Pharmacokinetic study of a high-purity factor IX concentrate (Factor IX Grifols) with a 6-month follow up in previously treated patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2009; 15(6): 1243-1248.

5. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez Navarro F, Warrier I, Schroth PC et al. Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb Haemost* 2008; 6(8): 1319-1326.

6. Bray GL, Gomperts ED, Courter S, Gruppo R, Gordon EM, Manco-Johnson M et al. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinate): safety, efficacy, and inhibitor risk in previously untreated patients with hemophilia A. *Blood* 1994; 83(9): 2428-2435.

7. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost* 2010; 8(1): 83-89.

8. Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol* 2001; 38(2 Suppl 4): 52-59.

9. Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously treated patients. *Semin Hematol* 2001; 38(2 Suppl 4): 44-51.

10. Fukui H, Yoshioka A, Shima M, Tanaka I, Koshihara K, Fukutake K et al. Clinical evaluation of recombinant human factor VIII (BAY w 6240) in the treatment of hemophilia A. *Int J Hematol* 1991; 54(5): 419-427.
11. Hilliard P, Zourikian N, Blanchette V, Chan A, Elliott B, Israels SJ et al. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost* 2013; 11(3): 460-466.
12. Hoots WK, Leissinger C, Stabler S, Schwartz BA, White G, Dasani H et al. Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia* 2003; 9(2): 164-172.
13. Jansen M, Klukowska A, Komrska V, Laguna P. Low inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with octanate-update from the PUP-GCP clinical trial. *Hamostaseologie* 2013; 33(1): A47.
14. Jansen M, Klukowska A, Komrska V, Laguna P. Low inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with OCTANATE-update from the PUP-GCP clinical trial. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 68-69.
15. Jansen M, Klukowska A, Komrska V, Laguna P, Vdovin V. Low inhibitor incidence in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with octanate: update from the PUP-GCP clinical trial. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 797.
16. Klukowska A, Jansen M, Komrska V, Laguna P, Vdovin V, Knaub S. Latest results from the pup-GCP clinical trial: a low inhibitor rate in previously untreated patients with severe hemophilia a treated with octanate. *Blood* 2013; 122(21): 3596.
17. Klukowska A, Jansen M, Komrska V, Laguna P, Vdovin V, Knaub S. Latest results from the PUP-GCP clinical trial: a low inhibitor rate in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with octanate. *Haemophilia* 2014; 20(Suppl 2): 19-20.
18. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, Bichler J, Laguna P. Octanate shows low inhibitor incidence in treatment of previously untreated patients with haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 3): 28.
19. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, Laguna P. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate: interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia* 2011; 17(3): 399-406.
20. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, Laguna P. Low inhibitor incidence in previously untreated patients with haemophilia A treated with octanate-latest interim results from a PUP-GCP clinical trial. *Hamostaseologie* 2012; 32(1): A52-A53.
21. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, Laguna P. Low inhibitor incidence in previously untreated patients with hemophilia A treated with octanate's latest interim results from a PUP-GCP clinical trial. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 23.

22. Klukowska A, Laguna P, Svirin P, Shiller E, Vdovin V. Efficacy and safety of OCTANINE F in children with haemophilia B. *Haemophilia* 2008; 14(3): 531-538.
23. Klukowska A, Vdovin V, Szczepanski T, Jansen M, Knaub S, Liesner R. Clinical study in children with severe haemophilia A investigating efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of human-cl rhFVIII. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 532.
24. Knaub S, Lissitchkov T, Hampton K, Von Depka M, Rangarajan S, Hay CRM et al. Human-CL RHFVIII effectively and safely prevents bleeding episodes in previously treated adult patients with severe haemophilia a. *Blood* 2012; 120(21): 1132.
25. Knaub S, Tiede A, Lissitchkov T, Valentino LA, Powell JS, Manco-Johnson MJ. A prospective, multi-center, randomized clinical trial to compare the pharmacokinetic properties of human-Cl rhFVIII, a new human-cell line derived recombinant factor VIII, with those of a full-length recombinant factor VIII expressed in baby hamster kidney cells. *Blood* 2011; 118(21): 3309.
26. Knaub S, Zozulya N. The clinical development of the first recombinant FVIII from a human cell line. *Blood* 2009; 114(22): 4439.
27. Knaub S, Zozulya N, Plyushch O, Jansen M. Final pharmacokinetic, efficacy and safety data of the first study with a recombinant factor VIII from a human cell line. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 221.
28. Kreuz W, Escuriola Ettingshausen C, Funk M, Pons S, Schmidt H, Kornhuber B. Prävention von Gelenkveränderungen bei hämophilen Kindern durch frühzeitige Prophylaxe. *Orthopäde* 1999; 28(4): 341-346.
29. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start? The German experience. *Haemophilia* 1998; 4(4): 413-417.
30. Kreuz W, Gill JC, Rothschild C, Manco-Johnson MJ, Lusher JM, Kellermann E et al. Full-length sucrose-formulated recombinant factor VIII for treatment of previously untreated or minimally treated young children with severe haemophilia A: results of an international clinical investigation. *Thromb Haemost* 2005; 93(3): 457-467.
31. Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST et al. Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 2007; 13(3): 233-243.
32. Lissitchkov T, Windyga J, Konkle BA, Draxler W, Chapman M, Wong WY et al. Recombinant factor VIII combined with recombinant von willebrand factor in patients with severe hemophilia a: a prospective clinical study of safety and pharmacokinetics. *Blood* 2013; 122(21): 336.

33. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9(1): 38-49.
34. Manco-Johnson MJ, Manco-Johnson ML, Blades TA, Funk S, Lane H, McRedmond K et al. Long-term orthopedic effects of delaying prophylaxis in severe hemophilia A until age 6 years: results of the Joint Outcome Study Continuation (JOsc). *Blood* 2013; 122(21): 210.
35. Mauser-Bunschoten EP, Kleine Budde I, Lopaciuk S, Koopman MMW, Van Der Meer FJM, Novakova IRO et al. An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact), results of phase III and IV clinical studies. *Haemophilia* 2011; 17(3): 439-445.
36. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010; 16(3): 460-468.
37. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, Klukowska A, Komrska V, Zimmermann R et al. Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE Solvent/Detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. *Acta Haematol* 2008; 119(2): 89-97.
38. Nemes L, Lissitchkov T, Klukowska A, Dobaczewski G, Komrska V, Zimmermann R et al. Evaluation of pharmacokinetics, efficacy and safety of Immunate solvent detergent in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13(1): 9-11.
39. Philipp CS, Monoclate PSG. Viral safety of a pasteurized, monoclonal antibody-purified factor VIII concentrate in previously untreated haemophilia A patients. *Haemophilia* 2001; 7(2): 146-153.
40. Recht M, Nemes L, Matysiak M, Manco-Johnson M, Lusher J, Smith M et al. Clinical evaluation of moroctocog alfa (AF-CC), a new generation of B-domain deleted recombinant factor VIII (BDDrFVIII) for treatment of haemophilia A: demonstration of safety, efficacy, and pharmacokinetic equivalence to full-length recombinant factor VIII. *Haemophilia* 2009; 15(4): 869-880.
41. Saxena K, Lalezari S, Oldenburg J, Delesen H, Shah A, Tseneklidou-Stoeter D et al. Pharmacokinetics, efficacy, and safety of BAY 81- 8973, a full-length plasma-protein-free recombinant factor VIII product: results from the LEOPOLD trial. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 928.
42. Scharrer I. Current status of a recombinant antihemophilic factor VIII clinical trial organized by Baxter. *Ann Hematol* 1991; 63(3): 172-176.
43. Shapiro AD, Di Paola J, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS et al. The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 2005; 105(2): 518-525.

44. Shi J, Zhao Y, Wu J, Sun J, Wang L, Yang R. Safety and efficacy of a sucrose-formulated recombinant factor VIII product for the treatment of previously treated patients with haemophilia A in China. *Haemophilia* 2007; 13(4): 351-356.
45. Tang L, Wu R, Sun J, Zhang X, Feng X, Zhang X et al. Short-term low-dose secondary prophylaxis for severe/moderate haemophilia A children is beneficial to reduce bleed and improve daily activity, but there are obstacle in its execution: a multi-centre pilot study in China. *Haemophilia* 2013; 19(1): 27-34.
46. Tarantino MD, Collins PW, Hay CRM, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E et al. Clinical evaluation of an advanced category antihaemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(5): 428-437.
47. Tiede A, Knaub S, Oldenburg J, Bichler J. Consumption of FVIII concentrate during on-demand and prophylactic treatment with Human-cl RHFVIII in prospective clinical studies in adult patients with severe hemophilia A. *Blood* 2013; 122(21): 3595.
48. Tiede A, Oldenburg J, Knaub S, Bichler J. Bleeding frequency and consumption of FVIII concentrate during on-demand and prophylactic treatment with Human-cl rhFVIII in prospective clinical studies in adult patients with severe haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 663-664.
49. White GC 2nd, Courter S, Bray GL, Lee M, Gomperts ED. A multicenter study of recombinant factor VIII (recombinant) in previously treated patients with hemophilia A. *Thromb Haemost* 1997; 77(4): 660-667.

Nicht E 4 (Studientyp)

1. Factor VIII-Baxter: rAHF-PFM, recombinant anti-haemophilic factor; protein-free method, recombinant factor VIII; protein-free. *Drugs R D* 2003; 4(6): 366-368.
2. Prophylactic treatment of patients with haemophilia A or haemophilia B. *Vox Sang* 2005; 88(1): 62-67.
3. Addiego JE Jr, Gomperts E, Liu SL, Bailey P, Courter SG, Lee ML et al. Treatment of hemophilia A with a highly purified factor VIII concentrate prepared by anti-FVIIIc immunoaffinity chromatography. *Thromb Haemost* 1992; 67(1): 19-27.
4. Aledort LM. Side effects of substitution therapy. *Scand J Haematol Suppl* 1984; 33(Suppl 40): 331-333.
5. Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. Hemophilia and von Willebrand's disease; 2: Management. *CMAJ* 1995; 153(2): 147-157.
6. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients: long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia* 2012; 18(1): e18-e20.

7. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000; 110(3): 715-720.
8. Berntorp E, Archey W, Auerswald G, Federici AB, Franchini M, Knaub S et al. A systematic overview of the first pasteurised VWF/FVIII medicinal product, Haemate P/ Humate-P: history and clinical performance. *Eur J Haematol* 2008; 80(Suppl 70): 3-35.
9. Berntorp E, Spotts G, Patrone L, Ewenstein BM. Advancing personalized care in hemophilia A: ten years' experience with an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method. *Biologics* 2014; 8: 115-127.
10. Bidlingmaier C, Deml MM, Kurnik K. Continuous infusion of factor concentrates in children with haemophilia A in comparison with bolus injections. *Haemophilia* 2006; 12(3): 212-217.
11. Brettler D. A 3.5-year study of immune function in persons with hemophilia infusing recombinant factor VIII. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S49-S50.
12. Briet E, Rosendaal FR, Kreuz W, Rasi V, Peerlinck K, Vermynen J et al. High titer inhibitors in severe haemophilia A: a meta-analysis based on eight long-term follow-up studies concerning inhibitors associated with crude or intermediate purity factor VIII products. *Thromb Haemost* 1994; 72(1): 162-164.
13. Brown SA, Yee TT, Griffioen A, Lee CA. Comparative study of full-length and B-domain deleted factor VIII concentrates. *Haemophilia* 2003; 9(6): 745.
14. Cardo LJ. Human factor IX for the treatment of hemophilia B. *JAMA* 1991; 266(6): 794.
15. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, Liesner R, Richards M, Stirling D et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13(2): 149-155.
16. Dallman PR, Pool JG. Treatment of hemophilia with factor 8 concentrates. *N Engl J Med* 1968; 278(4): 199-202.
17. Den Uijl I, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens R, Fischer K. Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. *Haemophilia* 2009; 15(6): 1215-1218.
18. Dmoszynska A, Kulickowski K, Hellmann A, Trelinski J, Kloczko J, Baglin T et al. Clinical assessment of Optivate, a high-purity concentrate of factor VIII with von Willebrand factor, in the management of patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17(3): 456-462.
19. Ettingshausen CE, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 6): 102-106.
20. Ewenstein BM, Reininger AJ. Re: low incidence of factor VIII inhibitors in PUPs during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate; interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia* 2011; 17(5): e847-e848.

21. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C 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(6): 1228-1236.
22. Flora S, Hambley H, Thumpston J, Clark J. Continuous infusion of highly purified factor VIII (Monoclate M). *Am J Hematol* 1992; 40(2): 157.
23. GECOC. Results of a cooperative study of the clinical and therapeutic aspects of the haemophilias [Spanisch]. *Sangre (Barc)* 1978; 23(5-B): 746-755.
24. Giangrande PLF. Safety and efficacy of KOGENATE Bayer in previously untreated patients (PUPs) and minimally treated patients (MTPs). *Haemophilia* 2002; 8(Suppl 2): 19-22.
25. Gomperts E. Recombinate study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S51.
26. Gouw SC, Van den Berg HM, Fischer K, Auerswald G, Carcao M, Chalmers E et al. Intensity of factor VIII treatment and inhibitor development in children with severe hemophilia A: the RODIN study. *Blood* 2013; 121(20): 4046-4055.
27. Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. *Blood Transfus* 2011; 9(4): 366-370.
28. Gupta S, Siddiqi AEA, Soucie JM, Manco-Johnson M, Kulkarni R, Lane H et al. The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. *Br J Haematol* 2013; 161(3): 424-433.
29. Haase M. Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 2002; 100(12): 4242.
30. Hay CRM, Collins P, Palmer B, Liesner R, Chalmers E, Hart D et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia a following a major product switch in the UK: a prospective controlled study in 1214 previously treated patients. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 3): 9.
31. Hay CRM, Palmer B, Chalmers E, Hart D, Liesner R, Rangarajan S et al. The incidence of factor VIII inhibitors in severe haemophilia A following a major product switch in the UK: a prospective, controlled study. *Haemophilia* 2012; 18(5): 828.
32. Inwood M, Lusher J. Clinical trials of the recombinant factor VIII product, Kogenate. *Transfus Med Rev* 1992; 6(4): 261-262.
33. Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, Oldenburg J, Saguer IM, Ehrenforth S et al. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(3): 285-290.

34. Lee C. The use of recombinant factor VIII products in previously treated patients with hemophilia A: pharmacokinetics, efficacy, safety, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(3): 241-246.
35. Liou WS, Tu TC, Cheng SN, Chou TY, Lee CF, Lin TK et al. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: comparisons of cost and outcomes in Taiwan. *Haemophilia* 2011; 17(1): 45-54.
36. Lissitchkov T, Matysiak M, Zawilska K, Gercheva L, Antonov A, Montanes M et al. An open clinical study assessing the efficacy and safety of Factor IX Grifols, a high-purity Factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 2010; 16(2): 240-246.
37. Lusher JM. Inhibitor development in prospective clinical trials with recombinant factor VIII preparations in previously untreated patients. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl 1): 9.
38. Lusher JM. Factor VIII inhibitors with recombinant products: prospective clinical trials. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl): 2-5.
39. Matysiak M, Bobrowska H, Balwierz W, Chybicka A, Kowalczyk JR, Shaikh-Zaidi R et al. Clinical experience with Optivate, high-purity factor VIII (FVIII) product with von Willebrand factor (VWF) in young children with haemophilia A. *Haemophilia* 2011; 17(5): 737-742.
40. Mauser-Bunschoten PE, Kleine BI, Van Der Meer FJM, Novakova IRO, Ypma P, Van Der Linden PWG et al. A phase IV clinical study in haemophilia B patients using an ultrapure factor IX (FIX) plasma product. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 2): 512-513.
41. Moon BS, Choi JS, You CW. Effects of coagulation factor concentrate prophylaxis in moderate and severe hemophilia A patients at a single hemophilia center in Korea. *Korean J Pediatr* 2013; 56(7): 291-297.
42. Oldenburg J, Tsakiris D, Abraham I, Brondke H, Pirck M, Engl W et al. Advate hemophilia a outcome database (ahead): a long-term registry focusing on joint health outcomes and health-related quality of life. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 31-32.
43. Pollmann H, Richter H, Siegmund B. Comparative effectiveness of plasma-derived and recombinant FVIII concentrates in the on-demand and prophylactic treatment of patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(5): 676-678.
44. Rodriguez-Merchan EC, Magallon M. The role of a 3-year period of continuous prophylactic concentrate substitution on later development of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 1997; 3(2): 108-110.
45. Rothschild C, Gill J, Scharrer I, Bray G. Transient inhibitors in the Recombinate PUP study. *Thromb Haemost* 2000; 84(1): 145-146.
46. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Need for prophylactic treatment in adult haemophilia A patients. *Transfus Med Hemother* 2009; 36(4): 283-288.

47. Varon D. Prospective clinical trial of high-purity factor VIII preparations in haemophiliacs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995; 6(Suppl 2): S82-S83.
48. Vdovin VV, Andreeva TA, Chernoua TA, Perina FG, Shiller EEM, Svirin PV et al. Prophylaxis with once, twice or three-times weekly dosing of rFVIII-FS prevents joint bleeds in a previously treated pediatric population with moderate/severe hemophilia A. *J Coagul Disord* 2011; 3(1): 1-8.
49. Walker IR, Pai MK, Blair BA, Johnston MA, Birkett NJ, Ofosu FA et al. Factor VIII concentrate for hemophilia: comparison of two heat-treated products. *CMAJ* 1987; 136(2): 150-152.

Nicht E 5 (Vollpublikation)

1. Bernstein MJ. Prophylaxis vs. episodic treatment to prevent joint disease in severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(20): 2087.
2. Briceno M, Castro H, Casas C. The history and evolution of clinical treatment for hemophilia type A: a systematic review over the past 40 years. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 16.
3. Dimichele DM, Hay CRM. The international immune tolerance study: a multicenter prospective randomized trial in progress. *J Thromb Haemost* 2006; 4(10): 2271-2273.
4. Elalfy M, Elbarbary N. Bleeding patterns in severe hemophilia A infants and toddlers on prophylaxis vs. on-demand therapy: a prospective randomized observational study. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 162.
5. Gringeri A. Sippet, resist. *Haemophilia* 2011; 17(2): 337-338.
6. Gringeri A, Ewing NP, Kurth MH, Hoots WK, Negrier C. Immunotolerance induction with von Willebrand factor/factor VIII concentrates in patients at high risk of failure. *Haematologica* 2009; 94(Suppl 2): 677.
7. Gringeri A, Fusco F, Riva S, Von MacKensen S, Mantovani LG. Direct costs of children with haemophilia A undergoing prophylaxis or episodic treatment: results from the ESPRIT study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 927.
8. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci P. A randomized clinical trial on prophylaxis vs. episodic treatment in children with haemophilia A: the ESPRIT study. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 4): 29-30.
9. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani LG, Mannucci PM. Primary and secondary prophylaxis in children with haemophilia A reduces bleeding frequency and arthropathy development compared to on-demand treatment: a 10-year, randomized, clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7(S2): 114-115.

10. Halimeh S, Bindlingmaier C, Escuriola Ettinghausen C, Goldenberg N, Holzhauer S, Kenet G et al. Evidence for increased inhibitor incidence in children with severe hemophilia a treated with recombinant factor VIII products: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 2): 247.
11. Hay CRM, DiMichele DM. The principal results of the international immune tolerance study: morbidity. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 845-846.
12. Iorio A, Halimeh S, Bidlingmaier C, Brandao LR, Escuriola-Ettingshausen C, Goldenberg NA et al. Rate of inhibitor development in hemophilia a patients treated with plasma derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review of the literature. *Blood* 2009; 114(22): 3146.
13. Iorio A, Halimeh S, Bidlingmaier C, Ettingshausen CE, Gringeri A, Holzhauer S et al. Effect of plasma-derived or recombinant factor VIII on inhibitor development: a systematic review. *Haemophilia* 2010; 16(2): 410.
14. Iorio A, Halimeh S, Goldenberg N, Kenet G, Young G, Brandao L. Effect of plasma-derived or recombinant factor VIII on inhibitor development: a systematic review. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 4): 74.
15. Iorio A, Marcucci M, Marchesini E, Mannucci P. Plasma derived (PD) and recombinant (R) factor VIII (FVIII) concentrates induce a different rate of inhibitor development in hemophilia A patients: a systematic review of the literature. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 2): 115.
16. Jo H, Gringeri A, Leissinger C, Mantovani L, Cortesi P, Gemmen E. Evaluating the cross-over effect on health-related quality of life in a randomized cross-over study of hemophilia-a patients. *Value Health* 2011; 14(7): A418-A419.
17. Kavakli K, Saxena K, Maas Enriquez M. Study design of 2 randomized, crossover, open-label trials to evaluate the pharmacokinetics, efficacy, and safety of plasma protein-free recombinant factor VIII formulated with sucrose (BAY 81-8973) in previously treated patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 25.
18. Kempton C, Valluri S, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Randomized, controlled, parallel-group trial of secondary prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2012; 18(5): 830-831.
19. Kempton C, Valluri S, Reding M, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Regional differences in baseline patient-reported outcomes in a randomized, controlled, prospective trial of secondary prophylaxis vs on-demand treatment in patients with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 25.
20. Mannucci PM. Getting rid of refractory hemophilia. *Blood* 2012; 119(6): 1326-1327.
21. Nowak-Gottl U, Krumpel A, Halimeh S, Kurnik K. Potential role of prophylactic treatment for prevention of joint disease in hemophilia A. *Pediatric Health* 2008; 2(1): 17-19.

22. Qu Y, Zhan S, Dong P. The prevalence and treatment status of hemophilia in India, Russia, Taiwan and Turkey: a systematic review and meta analysis. *Value Health* 2012; 15(7): A679.
23. Quon DV, Dolan G, Recht M, Guzman-Becerra N, Epstein JD, Song CK et al. Access to prophylaxis benefits hemophilia a subjects in both low and high IU/capita countries: adult subset analysis of a multicenter, open-label, randomized, phase 4 clinical study of rAHF-PFM. *Am J Hematol* 2012; 87(Suppl 1): S164.
24. Quon DV, Shapiro AD, Santagostino E, Valentino LA, Epstein JD, Guzman-Becerra N et al. Impact of rAHF-PFM prophylactic treatment on annual bleeding rate and health-related quality of life of adults with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 1081.
25. Ragni M, Kessler C, Fogarty P, Josephson N, Neff A, Raffini L. Phase III randomized, controlled trial of pre-emptive vs. standard prophylaxis to prevent inhibitor formation in children with severe hemophilia A: the inhibit study. *Haemophilia* 2011; 17(3): 563.
26. Rendo P, Barrette-Grischow MK, Smith L, Korth-Bradley JM, Charnigo R, Shafer FE. Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor IX(r-IX) in moderately severe to severe(FIX <2%) hemophilia b patients. *Blood* 2012; 120(21): 4628.
27. Rendo P, Smith L, Korth-Bradley J, Charnigo R, Shafer F. Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor IX (r-FIX) in moderately severe to severe (FIX <2%) hemophilia B patients. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 20.
28. Riva S, Gringeri A, Fusco F, Mantovani L. Direct costs of children with haemophilia A undergoing prophylaxis or episodic treatment: results from the esprit study. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 1): 19.
29. Riva S, Gringeri A, Mantovani L, Mannucci PM, Von mackensen S. HR-QoL in children with hemophilia A: results from the esprit study. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl1): 29.
30. Rocino A, De Biasi R. Hemofil-M study. *Ann Hematol* 1994; 68(Suppl 3): S55-S57.
31. Schopohl D, Berger K, Schramm W. Research in haemophilia B: studies in a rare disease in times of requirements for high evidence levels. *Value Health* 2013; 16(7): A612-A613.
32. Shafer FE, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr ME. Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with hemophilia b receiving on-demand therapy. *Blood* 2012; 120(21): 1136.
33. Shapiro AD, Santagostino E, Epstein JD, Schroth P, Wong WY. Significant improvement in health-related quality of life with prophylaxis in severe hemophilia A: results from the rAHF-PFM randomized, controlled prophylaxis study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 827.

34. Song CK, Quon DV, Dolan G, Recht M, Guzman-Becerra N, Epstein JD et al. Access to prophylaxis benefits hemophilia A subjects in both low and high IU/capita countries: adult subset analysis of a multicenter, open-label, randomized, phase 4 clinical study of rAHF-PFM. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 1): 19-20.
35. Stachnik J, Nunn-Thompson C. Recombinant antihemophilic factor VIII. Oak Brook: University Healthsystem Consortium; 2002.
36. Valentino L, Mamonov V, Hellman A, Quon D, Desmond J, Schroth P et al. Prophylaxis in subjects with severe or moderately severe hemophilia A: a multicenter, open-label, randomized, 2-arm, phase 4 clinical study of previously treated patients with advate (antihemophilic factor [recombinant] plasma/albumin-free method). *Pediatr Blood Cancer* 2011; 56(6): 914.
37. Valentino LA, Ewenstein BM, Guzman-Becerra N, Wong WY, Schoenig-Diesing C, Romanov V. Bleeding pattern and median time interval between bleeding episodes amongst patients receiving on-demand and prophylaxis therapy. *J Thromb Haemost* 2013; 11(Suppl 2): 665-666.
38. Valentino LA, Plushch O, Rusen L, Andreeva T, Elezovic I, Charnigo R et al. A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in subjects with hemophilia B. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 357.
39. Van Velzen A, Peters M, Van Der Bom J, Fijnvandraat K. The role of von Willebrand factor in the outcome of immune tolerance therapy in persons with severe hemophilia A with factor VIII inhibiting antibodies: a systematic review. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 3): 97.
40. Verma SP, Dutta TK, Mahavevan S, Nalini P, Biswal N, Basu D et al. Low dose factor VIII prophylaxis in children with severe hemophilia. *Indian J Hematol Blood Transfus* 2013; 29(4): 345.
41. Von MacKensen S, Riva S, Fusco F, Mantovani L, Gringeri A. Quality of life of children with hemophilia A undergoing prophylaxis or episodic treatment: results from the ESPRIT study. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 745.
42. Wong WY, Mamonov V, Hellman A, Quon D, Desmond JC, Schroth P et al. Prophylaxis in hemophilia A: a multicenter, openlabel, randomized, phase 4 clinical study of antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (RAHF-PFM). *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 2): 809-810.
43. Zarkova AG, Kempton CL, Reding MT, Lissitchkov T, Goranov S, Gercheva L et al. Bleeding frequency subanalyses in a randomized controlled trial of prophylaxis vs on-demand treatment with sucrose-formulated recombinant factor VIII in adults with severe hemophilia A. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 28-29.

Nicht E6 (Studiendauer)

1. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z. Low doses of factor VIII for selected ankle bleeds in severe haemophilia A. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1982; 284(6318): 790.
2. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983; 5(2): 157-163.
3. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, McLellan DS. The effect of bleeding patterns on the response of haemophilic haemarthroses to different doses of factor VIII. *Clin Lab Haematol* 1981; 3(2): 107-112.
4. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980; 1(8161): 169-171.
5. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissinger CA, Seremetis SV et al. Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion (Paris)* 2002; 42(2): 190-197.
6. Goldsmith JC, Phillips MD, Broder M, Mueller Velten G, Schwartz BA. Clinical study comparing the factor IX recovery of a plasma derived and a recombinant factor IX concentrate (Mononine vs. BeneFix) in previously treated subjects with moderate or severe hemophilia B. *Blood* 1999; 94(10 Suppl 1 Pt 1): 238a.
7. Jacobsen L, Clausen C, Jans H, Gormsen J. A randomized in vivo trial of 3 factor VIII preparations [Dänisch]. *Ugeskr Laeger* 1983; 145(10): 739-742.
8. Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B, Mononine Study G. Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia* 2003; 9(3): 279-284.
9. Lee C, Barrowcliffe T, Bray G, Gomperts E, Hubbard A, Kembell-Cook G et al. Pharmacokinetic in vivo comparison using 1-stage and chromogenic substrate assays with two formulations of Hemofil-M. *Thromb Haemost* 1996; 76(6): 950-956.
10. Morfini M, Longo G, Messori A, Lee M, White G, Mannucci P. Pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII compared with a monoclonally purified concentrate (Hemofil M). *Thromb Haemost* 1992; 68(4): 433-435.
11. Stirling ML, Prescott RJ. Minimum effective dose of intermediate factor-VIII concentrate in haemophiliacs on home therapy. *Lancet* 1979; 1(8120): 813-814.
12. Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII. *Haemophilia* 2010; 16(5): 740-746.

Anhang C – Liste der gesichteten systematischen Übersichten

1. Athale AH, Marcucci M, Iorio A. Immune tolerance induction for treating inhibitors in people with congenital haemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (4): CD010561.
2. Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmström M, Ljungberg B et al. Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. *Haemophilia* 2012; 18(2): 158-165.
3. 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.
4. Coppola A, Franchini M, Makris M, Santagostino E, Di Minno G, Mannucci PM. Thrombotic adverse events to coagulation factor concentrates for treatment of patients with haemophilia and von Willebrand disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012; 18(3): e173-e187.
5. Eckhardt CL, Van der Bom JG, Van der Naald M, Peters M, Kamphuisen PW, Fijnvandraat K. Surgery and inhibitor development in hemophilia A: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2011; 9(10): 1948-1958.
6. Franchini M, Coppola A, Rocino A, Santagostino E, Tagliaferri A, Zanon E et al. Systematic review of the role of FVIII concentrates in inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A: a 2013 update. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(7): 752-766.
7. Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM. Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. *Haemophilia* 2012; 18(3): e164-e172.
8. Franchini M, Tagliaferri A, Mengoli C, Cruciani M. Cumulative inhibitor incidence in previously untreated patients with severe hemophilia A treated with plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates: a critical systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012; 81(1): 82-93.
9. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1256-1265.
10. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD003429.

11. Lloyd Jones M, Wight J, Paisley S, Knight C. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4): 464-520.
12. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (2): CD003429.
13. Van Velzen AS, Peters M, Van der Bom JG, Fijnvandraat K. Effect of von Willebrand factor on inhibitor eradication in patients with severe haemophilia A: a systematic review. *Br J Haematol* 2014; 166(4): 485-495.
14. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4): 418-435.
15. Wight J, Paisley S, Knight C. Immune tolerance induction in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia* 2003; 9(4): 436-463.
16. Xi M, Makris M, Marcucci M, Santagostino E, Mannucci PM, Iorio A. Inhibitor development in previously treated hemophilia A patients: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *J Thromb Haemost* 2013; 11(9): 1655-1662.

Gesichtete systematische Übersicht aus weiteren Quellen

1. 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>.

Anhang D – Ergebnisparameter und Messinstrumente

Tabelle 65: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Gesundheitszustand	
visuelle Analogskala (VAS) des EuroQOL Questionnaire-5 Dimension (EQ-5D)	Bei der visuellen Analogskala handelt es sich um eine generische Selbstbeurteilungsskala. Sie wird eingesetzt, um das Ausmaß bestimmter Zustände zu messen. Sie misst die Intensität eines Zustandes in der Einschätzung eines Patienten auf einem Kontinuum zwischen 0 (extreme Beschwerden beziehungsweise schlechteste Gesundheit) und 100 (keine Beschwerden beziehungsweise beste Gesundheit). Sie wird vom Patienten auf einer visualisierten vertikalen Linie aufgetragen. Die VAS ist mehrfach untersucht. Für die hier vorliegende VAS zur Erhebung des Gesundheitszustandes sind Daten zu Gütekriterien vorhanden [129].
Schmerz	
Kurzform McGill-Schmerzfragebogen (MCG-SF), einschließlich VAS und numerischer Ratingskala	Beim MCG-SF handelt es sich um ein Instrument zur Erhebung der Schmerzqualität und der patientenberichteten Schmerzintensität [130]. Die Domäne zur Schmerzqualität setzt sich zusammen aus ▪ 11 Items zur sensorischen Schmerzqualität (sensory pain score) ▪ 4 Items zur affektiven Schmerzqualität (affective pain score) und ▪ einem Gesamtscore, welcher aus der Summe des Sensory- und des Affective Pain Score gebildet wird. Für die hämophile Arthropathie liegen keine Arbeiten zur Validität der Schmerzqualität vor. Es bleibt daher unklar, welche Bedeutung Veränderungen bei den verschiedenen Schmerzqualitäten für Hämophilie-Patienten haben und wie diese zu interpretieren sind. Die Domänen zur Schmerzqualität werden daher nicht herangezogen. Die Domäne zur patientenberichteten Schmerzintensität beinhaltet ▪ eine visuelle Analogskala zur Erfassung der durchschnittlichen Schmerzintensität in den vergangenen 4 Wochen und ▪ eine numerische Ratingskala zur Erfassung der aktuellen Schmerzintensität Bei der visuellen Analogskala handelt es sich um eine Selbstbeurteilungsskala. Sie wird eingesetzt, um das Ausmaß bestimmter Zustände zu messen. Sie misst die Intensität eines Zustandes in der Einschätzung eines Patienten auf einem Kontinuum von keinem Schmerz bis zum schlimmstmöglichen Schmerz. Sie wird vom Patienten auf einer visualisierten horizontalen Linie aufgetragen. Die Schmerzversion der VAS ist gut und an unterschiedlichen Patientenkollektiven untersucht, Gütekriterien liegen vor [131-134]. Die Numerische Ratingskala stellt ebenfalls eine Selbstbeurteilungsskala zur Messung von Schmerzen dar. Die Schmerzintensität wird anhand einer numerischen Skala von 0 (kein Schmerz) bis 5 (unerträglicher Schmerz) eingeteilt, Gütekriterien sind vorhanden [135].

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Schwere Blutungen	
jährliche Blutungsrate	In den Studien SPINART, ESPRIT und JOS wurde jeweils die Gesamtrate der beobachteten Blutungsepisoden in den beiden Behandlungsarmen erhoben. In den 3 Studien war a priori vorgesehen, dass alle auftretenden Blutungen mittels einer Intervention mit einem Faktorpräparat zu behandeln waren. Dieses Vorgehen entspricht Empfehlungen aus Leitlinien (BÄK, WFH-Guideline for the Management of Hemophilia [1,3]) für eine Behandlung von Patienten mit schwerer Hämophilie. Demnach sind Blutungen insbesondere in Gelenke, Muskeln sowie Schleimhäute als klinisch signifikant aufzufassen und bedürfen einer Intervention mit einem Faktorpräparat. Einblutungen in Gelenke sowie Muskeln kennzeichnen in besonderem Maße die klinische Symptomatik der schweren Hämophilie [1,3,107]. In der SPINART-Studie zeigte sich zudem, dass es sich bei 90 % der beobachteten Blutungsepisoden um Gelenk- und Muskelblutungen handelte.
Lebensbedrohliche Blutungen	
	Blutungen im Bereich des Gehirns sowie der inneren Organe sind akut lebensbedrohlich und bedürfen einer unmittelbaren medizinischen Intervention [1]. In den Studien SPINART und JOS war a priori vorgesehen, lebensbedrohliche Blutungsereignisse als SUE zu dokumentieren.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Haemo-Lebensqualitätsfragebogen für Erwachsene (HAEMO-QoL-A)	Beim HAEMO-QoL-A handelt es sich um eine Selbstbeurteilungsskala zur Erhebung der Lebensqualität von erwachsenen Hämophilie-Patienten. Aus insgesamt 41 Items der Skala werden die 6 Skalen „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Rollenfunktion“, „Sorgen“, „Konsequenzen von Blutungen“, „Emotionale Auswirkungen“ und „Bedenken über die Behandlung“ gebildet. Aus diesen 6 Skalen wird ein gewichteter Gesamtscore (Total Score) ermittelt. Höhere Werte bedeuten eine bessere Lebensqualität. Daten zu Gütekriterien sind vorhanden [136].

(Fortsetzung)

Tabelle 65: Ergebnisparameter und Messinstrumente, die in den ausgewerteten Studien verwendet und für den vorliegenden Bericht berücksichtigt wurden (Fortsetzung)

Zielgröße / Instrument	Erläuterung / Kommentar
Hemmkörperbildung	
alle Titer	In der SPINART-Studie war a priori geplant, jegliches Auftreten eines Hemmkörpers oberhalb der Nachweisgrenze von ≥ 0.6 BE als SUE zu dokumentieren. In der JOS-Studie wurde die Anzahl der Patienten dokumentiert, bei denen während der Behandlung ein Hemmkörper oberhalb der Nachweisgrenze von $> 0,5$ BE auftrat. In der ESPRIT-Studie war a priori geplant, jegliches Auftreten eines Hemmkörpers zu dokumentieren.
High-Responder	In der JOS-Studie wurde die Anzahl der Patienten dokumentiert, bei denen während der Behandlung entweder einmalig ein Hemmkörper mit einem Titer > 25 BE oder ein persistierender Hemmkörper mit einem Titer von > 10 BE über einen Zeitraum von 3 Monaten auftrat.
Infektionen an der Kathetereinstichstelle	
	Die Erfassung von Infektionen an der Kathetereinstichstelle beruhte in den Studien ESPRIT und JOS auf der Dokumentation unerwünschter Ereignisse. Diese setzte sich aus der Summe der Patienten zusammen, die mindestens ein Ereignis erlitten hatten.
BE: Bethesda Einheit; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis	

Anhang E – Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression

Die nachfolgenden Daten wurden ausschließlich im Rahmen der Diskussion betrachtet.

Tabelle 66: Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studie mit Jugendlichen und Erwachsenen

Studie Endpunkt	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
SPINART					
Anteil Patienten ohne radiologische Gelenksverschlechterung ^a	32	8 (25,0)	30	8 (26,7)	0,92 [0,29; 2,86] ^b ; 0,900 ^c
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Patienten mit Extended MRI Total Score „same“ oder „improved“ (ausgewertet wurden nur Patienten mit vorhandenen MRT Werten) b: eigene Berechnung c: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [97]) KI: Konfidenzintervall; MRT, MRI: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: odds ratio; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; vs.: versus					

Tabelle 67: Ergebnisse zur radiologischen Nullprogression – RCT, direkter Vergleich: Prophylaxe versus anlassbezogene Behandlung mit Faktor VIII, Studien mit Kindern

Endpunkt Studie	Prophylaxe		Anlassbezogene Behandlung		Prophylaxe vs. anlassbezogene Behandlung
	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	N	Patienten mit Ereignissen n (%)	OR [95 %-KI]; p-Wert
Anteil Patienten ohne radiologische Gelenksverschlechterung					
ESPRIT ^a	21	15 (71,4) ^b	19	5 (26,3) ^b	7,0 [1,74; 28,17] ^c ; 0,004 ^d
JOS ^e	32	24 (75) ^b	33	14 (42) ^b	4,07 [1,42; 11,71] ^c ; 0,008 ^d
<i>Kursiv gedruckte Angaben stammen aus Studienberichten der Hersteller.</i> a: Patienten ohne Gelenkschäden in Knien, Ellenbogen und Sprunggelenken (radiologische Untersuchung gemäß Pettersson Score) b: Prozente selbst berechnet c: eigene Berechnung d: p-Wert: eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode [97]) e: Patienten ohne Gelenkschäden im MRT (MRI Score ≥ 7) oder in radiologischer Untersuchung (Pettersson Score ≥ 1 für subchondrale Knochenschädigung im Gelenk und / oder Erosion und / oder Knorpel einengung). Patienten ohne Werte zum Studienanfang und Studienende wurden als Therapieversager ausgewertet. KI: Konfidenzintervall; MRT, MRI: Magnetresonanztomografie; N: Anzahl ausgewerteter Patienten; n: Anzahl Patienten mit Ereignis; OR: odds ratio; vs.: versus					

Anhang F – Übersicht der befragten Behandlungszentren und Rücklaufquote

Tabelle 68: Übersichtstabelle angeschriebene Behandlungszentren und Rückmeldung

Kategorie (CCC / HBE)	Institution	Abteilung	Rück- meldung
CCC	Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinik	Otto-Heubner-Centrum für Kinder und Jugendmedizin Poliklinik mit Schwerpunkt Onkologie und Hämatologie	nein
CCC	Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Virchow-Klinik	Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie und Onkologie	nein
CCC	Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Mitte	Ambulantes Gesundheitszentrum	ja
CCC	Universitätsklinikum Bonn	Institut für Experimentelle Hämatologie und Transfusionsmedizin	ja
HBE	Städtisches Klinikum Braunschweig Kinderklinik	Gerinnungssprechstunde	ja
CCC	Klinikum Bremen-Mitte	Kinderklinik	ja
HBE	Klinikum Chemnitz Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	Pädiatrische Intensivmedizin, Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	ja
HBE	Klinikum Chemnitz Klinik für Innere Medizin III	Innere Medizin	nein
CCC	Universitätsklinikum Düsseldorf Med. Versorgungszentrum (MVZ)	Institut für Hämostaseologie und Transfusionsmedizin	ja
CCC	Universitätsklinikum Düsseldorf Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin, Schlossmannhaus	Klinik für Kinder-Onkologie, - Hämatologie und klinische Immunologie	ja
HBE	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin	Gerinnungsambulanz	nein
HBE	Universitätsklinikum Carl Gustav Carus Dresden Medizinische Klinik I	-	nein
HBE	Universitätsklinik Erlangen Poliklinik für Kinder und Jugendliche	Hämostaseologie, Kinderheilkunde	ja
HBE	Universitätsklinik Erlangen	Transfusionsmedizin und Hämostaseologie	nein
CCC	Klinikum der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main Hämophiliezentrum Frankfurt	Zentrum der Inneren Medizin III Institut für Transfusionsmedizin	ja
CCC	Klinikum der Johann Wolfgang Goethe- Universität Frankfurt am Main Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin – Klinik II / III	Pädiatrische Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Kinderkardiologie	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 68: Übersichtstabelle angeschriebene Behandlungszentren und Rückmeldung
(Fortsetzung)

Kategorie (CCC / HBE)	Institution	Abteilung	Rück- meldung
HBE	Haemostas Frankfurt	Praxis und Labor zur Diagnostik und Therapie von Blutgerinnungsstörungen	ja
CCC	Universitätsklinikum Freiburg ZKJ (Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin)	Hämophiliezentrum	nein
CCC	Universitätsklinikum Freiburg Medizinische Universitätsklinik Freiburg	Klinische Chemie	ja
CCC	Klinikum im Friedrichshain Klinik für Innere Medizin	Angiologie und Hämostaseologie	ja
CCC	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH	Interdisziplinärer Schwerpunkt für Hämostaseologie	ja
CCC	Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH	Zentrum für Kinderheilkunde am Klinikum der Justus-Liebig-Universität	ja
HBE	Georg-August-Universität Göttingen	Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin mit Schwerpunkt Hämatologie / Onkologie	nein
HBE	Georg-August-Universität Göttingen	Zentrum für Innere Medizin	nein
CCC	Universitätsklinikum Halle Klinik und Poliklinik für Innere Medizin IV	Innere Medizin	ja
CCC	Universitätsklinikum Halle Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin	-	ja
CCC	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Onkologisches Zentrum, II. Med. Klinik und Poliklinik	Gerinnungsambulanz	ja
CCC	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Klinik und Poliklinik für Päd. Hämatologie und Onkologie	Pädiatrische Hämatologie und Onkologie	ja
HBE	Evangelisches Krankenhaus Hamm	-	ja
CCC	Medizinische Hochschule Hannover	Klinik für Hämatologie, Hämostaseologie, Onkologie und Stammzelltransplantation	ja
CCC	Medizinische Hochschule Hannover	Zentrum für Kinderheilkunde und Jugendmedizin	ja
HBE	Werlhof-Institut GmbH Hannover	-	ja
CCC	SRH Kurpfalzkrankenhaus Heidelberg GmbH	Innere Medizin	ja
HBE	Kooperationszentrum für Hämostaseologie Jena	Klinik für Kinder- und Jugendmedizin	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 68: Übersichtstabelle angeschriebene Behandlungszentren und Rückmeldung
(Fortsetzung)

Kategorie (CCC / HBE)	Institution	Abteilung	Rück- meldung
HBE	Klinik für Innere Medizin II Jena	Hämatologie und Internistische Onkologie	ja
CCC	Universitätsklinik und Poliklinik für Kinder und Jugendliche Leipzig	Kinderhämatologie	nein
CCC	Universitätsklinikum Leipzig AöR Department für Innere Medizin, Neurologie und Dermatologie	Abt. Hämatologie und Internistische Onkologie	nein
HBE	Zentrum für Blutgerinnungsstörungen Leipzig	-	ja
HBE	Universitätskliniken Magdeburg Universitätskinderklinik	Hämatologisch-hämostaseologisch- onkologische Ambulanz	ja
HBE	Schwerpunktpraxis für Blutgerinnungs- störungen – Hämophiliezentrum Magdeburg	-	ja
CCC	Universitätskliniken Mainz III. Medizinische Klinik	Hämatologische Ambulanz und Hämophiliezentrum	ja
CCC	Universitätskliniken Mainz Kinderklinik	-	nein
CCC	Klinikum der Universität München Medizinische Klinik Innenstadt	Hämostaseologie und Transfusionsmedizin	ja
CCC	Klinikum der Universität München - Innenstadt Kinderklinik und Kinderpoliklinik	Pädiatrische Hämostaseologie und Hämophiliezentrum	ja
CCC	Praxis für Diagnostik und Therapie von Blutgerinnungsstörungen Ambulanzzentrum an der Raphaelsklinik Münster	-	ja
HBE	Universitätsklinikum Münster	Medizinische Klinik und Poliklinik A	ja
HBE	Universitätsklinikum Münster	Pädiatrisches Hämophiliezentrum	ja
HBE	Medizinische Klinik 5 Nürnberg	Schwerpunkt Onkologie / Hämatologie Gerinnungsambulanz	ja
CCC	Gerinnungszentrum Rhein-Ruhr	-	ja
HBE	Klinikum Südstadt Rostock	Klinik für Innere Medizin III	nein
CCC	Universitätsklinikum des Saarlandes – Hämophilie-Zentrum (Erwachsene)	Institut für Klinische Hämostaseologie und Transfusionsmedizin	ja
CCC	Universitätsklinikum des Saarlandes – Hämophilie-Zentrum (Kinder)	Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie	ja
HBE	Klinikum Stuttgart Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin	-	nein
HBE	Helios Kliniken Schwerin	-	ja

(Fortsetzung)

Tabelle 68: Übersichtstabelle angeschriebene Behandlungszentren und Rückmeldung
(Fortsetzung)

Kategorie (CCC / HBE)	Institution	Abteilung	Rück- meldung
HBE	Universitätsklinikum Tübingen Abt. und Lehrstuhl II, Onkologie/Hämatologie Medizinische Klinik und Poliklinik	Onkologie / Hämatologie	nein
HBE	Universitätsklinikum Tübingen Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin	-	ja
HBE	Universitätsklinik Ulm Klinik für Innere Medizin III	Innere Medizin	nein
HBE	Universitätsklinik für Kinder und Jugendmedizin Ulm	-	nein
HBE	Deutsche Klinik für Diagnostik Wiesbaden	Innere Medizin Sektion I, Abt. Hämostaseologie (Erwachsene und Kinder)	ja
HBE	Universitäts-Kinderklinik Würzburg	-	ja
HBE	Universitätsklinikum Würzburg	Zentrallabor – Gerinnungsambulanz - Hämophiliezentrum	nein
HBE	Heinrich-Braun-Klinikum Zwickau Klinik für Innere Medizin III	Hämatologie-Onkologie	nein

Anhang G – Evidenz- und Empfehlungsgrade der eingeschlossenen Leitlinien**G.1 – BÄK 2008: Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten****Evidenz- / Empfehlungsgraduierung**

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenz-level	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	Keyword
1	eindeutig	A	randomisierte kontrollierte Studien ohne wesentliche methodische Einschränkungen mit eindeutigem Ergebnis	1A	starke Empfehlung, die für die meisten Patienten gilt	„soll“
1	eindeutig	C+	keine randomisierten kontrollierten Studien, jedoch eindeutige Datenlage	1C+		
1	eindeutig	B	Randomisierte kontrollierte Studie mit methodischen Schwächen. Trotz eindeutigem Ergebnis der Studie ist nicht sicher ausgeschlossen, dass methodische Fehler das Ergebnis beeinflusst haben.	1B	starke Empfehlung, die wahrscheinlich für die meisten Patienten gilt	

(Fortsetzung)

Evidenz- / Empfehlungsgraduierung (Fortsetzung)

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenz-level	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	Keyword
1	eindeutig	C	Beobachtungsstudien ohne Kontrollgruppe, jedoch mit überzeugendem Ergebnis	1C	mittelstarke Empfehlung , erscheint plausibel, kann sich aber ändern, wenn bessere Daten vorliegen	„sollte“
2	unklar	A	randomisierte kontrollierte Studien ohne methodische Einschränkungen, aber mit unterschiedlichen Ergebnissen	2A	Mittelstarke Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	

(Fortsetzung)

Evidenz- / Empfehlungsgraduierung (Fortsetzung)

Grad der Empfehlung	Nutzen-Risiko-Verhältnis	Evidenz-level	Bewertung der methodischen Stärke der zugrunde liegenden Daten	Gesamtbewertung, Klassifizierung	Implikationen	Keyword
2	unklar	C+	keine randomisierten kontrollierten Studien, Datenlage jedoch durch Extrapolation anderer Studien ableitbar	2C+	Schwache Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein. In die Empfehlung ist die Interpretation der Ergebnisse durch den Arbeitskreis der Leitlinien eingegangen.	„kann“
2	unklar	B	randomisierte kontrollierte Studie mit gravierenden Schwächen	2B	schwache Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein	
2	unklar	C	Beobachtungsstudien, Fallbeschreibungen	2C	sehr schwache Empfehlung , abhängig vom individuellen Krankheitsfall kann ein anderes Vorgehen angezeigt sein	„könnte“

G.2 – de Moerloose 2012: Recommendations for the assessment, monitoring and follow-up of patients**Evidenzgraduierung**

Es finden sich keine Angaben zur Evidenzgraduierung.

Empfehlungsgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Empfehlungsgraduierung.

G.3 – GTH 1994 / GTH 2000: Konsensus-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland

Evidenzgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Evidenzgraduierung.

Empfehlungsgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Empfehlungsgraduierung.

G.4 – OHTC 2014: Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates

Evidenzgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Evidenzgraduierung.

Empfehlungsgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Empfehlungsgraduierung.

G.5 – Sborov 2013: How I manage patients with acquired haemophilia A

Evidenzgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Evidenzgraduierung.

Empfehlungsgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Empfehlungsgraduierung.

G.6 – UKHCDO 2013: Diagnosis and treatment of factor VIII and IX inhibitors in congenital haemophilia: (4th edition)

G.7 – UKHCDO 2010: A United Kingdom Haemophilia Centre Doctor's Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A

Evidenzgraduierung

Symbol	Bedeutung
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.

Empfehlungsgraduierung

Symbol	Bedeutung
strong (grade 1)	Strong recommendations are made if clinicians are very 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.

G.8 – UKHCDO 2008: Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders**Evidenz- und Empfehlungsgraduierung**

Im Kapitel “Methodology” der Leitlinie wird auf einen Anhang mit den Kriterien für die Graduierung der Evidenz und der Empfehlungen hingewiesen. Ein Zugriff auf diesen Anhang ist jedoch nicht möglich, da der Link nicht mehr funktioniert. Aus diesem Grund können keine Angaben zur Evidenz- und Empfehlungsgraduierung dieser Leitlinie gemacht werden.

G.9 – WFH 2012: Guidelines for the management of hemophilia**Evidenzgraduierung**

Question	Step 1 (Level 1^a)	Step 2 (Level 2^a)	Step 3 (Level 3^a)	Step 4 (Level 4^a)	Step 5 (Level 5^a)
How common is the problem?	Local and current random sample surveys (or censuses)	Systematic review of surveys that allow matching to local circumstances ^b	Local non-random sample ^b	Case-series ^b	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 ^b	Case-control studies, or “poor or non-independent reference standard ^b	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 trials ^a	Case-series or case control studies, or poor quality prognostic cohort study ^b	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 ^b	Case-series, case-control studies, or historically controlled studies ^b	Mechanism-based reasoning

(Fortsetzung)

Evidenzgraduierung (Fortsetzung)

Question	Step 1 (Level 1 ^a)	Step 2 (Level 2 ^a)	Step 3 (Level 3 ^a)	Step 4 (Level 4 ^a)	Step 5 (Level 5 ^a)
What are the COMMON harms? (Treatment Harms)	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 (post-marketing surveillance) provided there are sufficient numbers to rule out a common harm. (For long-term harms the duration of follow-up must be sufficient.) ^b	Case-series, case-control, or historically controlled studies ^b	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			
Is this (early detection) test worthwhile? (Screening)	Systematic review of randomized trials	Randomized trial	Non-randomized controlled cohort/follow-up study ^b	Case-series, case-control, or historically controlled studies ^b	Mechanism-based reasoning
a: Level may be graded down on the basis of study quality, imprecision, indirectness (study PICO does not match questions PICO), because of inconsistency between studies, or because the absolute effect size is very small; Level may be graded up if there is a large or very large effect size. b: As always, a systematic review is generally better than an individual study.					

Empfehlungsgraduierung

Es finden sich keine Angaben zur Empfehlungsgraduierung.

Anhang H – Extraktionstabellen zu Empfehlungen aus Behandlungsalgorithmen und Leitlinienempfehlungen

Tabelle 69: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus lokalen Behandlungsalgorithmen

Algorithmus	Empfehlung
altersunabhängige Empfehlungen	
Algorithmus 4	▪ keine Faktorgabe an Impftagen ▪ enger Kontakt mit den Familien ▪ Transition zu Erwachsenen via Übergangssprechstunde ▪ Schulungskurse für Eltern, Kinder
unterschiedliche Therapiestrategien (prophylaktische vs. anlassbezogene Behandlung)	
altersunabhängige Empfehlungen	
Algorithmus 3	▪ situationsbedingte Prophylaxe über einen begrenzten Zeitraum nach Operationen oder rezidivierenden Blutungen ins gleiche Gelenk
Empfehlungen spezifisch für Jugendliche und Erwachsene	
Algorithmus 1	Prophylaxe bei allen Kindern mit einer schweren Hämophilie und bei 95 % der Erwachsenen mit einer schweren Hämophilie
Algorithmus 2	▪ Für alle Patienten mit schwerer Hämophilie, deren Diagnose im 1. Lebensjahr gestellt wird, empfehlen wir die frühe Prophylaxe. ▪ Diese beginnt in einem Lebensalter von meist unter einem Jahr bei zunehmender Aktivität und zunehmenden Hämatomen, jedoch möglichst vor Auftreten der ersten Gelenkblutung 1 x wöchentlich in einer Dosis von ca. 20-25 IE/kg mit dem Ziel, einerseits das Blutungsrisiko, andererseits das Hemmkörperrisiko zu minimieren. ▪ Für Erwachsene mit schwerer Hämophilie oder mittelschwerer Hämophilie mit schwerer Blutungsneigung empfehlen wir, wie für Kinder und Jugendliche, die Durchführung einer Prophylaxe entsprechend oben genannten Richtlinien
Algorithmus 3	▪ im Erwachsenenalter grundsätzlich on demand
Empfehlungen spezifisch für Kinder	
Algorithmus 1	Prophylaxe bei allen Kindern mit einer schweren Hämophilie und bei 95 % der Erwachsenen mit einer schweren Hämophilie

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus lokalen Behandlungsalgorithmen (Fortsetzung)

Algorithmus	Empfehlung
Algorithmus 2	▪ Für alle Patienten mit schwerer Hämophilie, deren Diagnose im 1. Lebensjahr gestellt wird, empfehlen wir die frühe Prophylaxe. ▪ Diese beginnt in einem Lebensalter von meist unter einem Jahr bei zunehmender Aktivität und zunehmenden Hämatomen, jedoch möglichst vor Auftreten der ersten Gelenkblutung 1 x wöchentlich in einer Dosis von ca. 20-25 IE/kg mit dem Ziel, einerseits das Blutungsrisiko, andererseits das Hemmkörperrisiko zu minimieren. ▪ Für Erwachsene mit schwerer Hämophilie oder mittelschwerer Hämophilie mit schwerer Blutungsneigung empfehlen wir, wie für Kinder und Jugendliche, die Durchführung einer Prophylaxe entsprechend oben genannten Richtlinien
Algorithmus 3	▪ Prophylaxe im Kindes- und Jugendalter bis Abschluss Berufsausbildung,
Algorithmus 4	▪ Kinder: Beginn mit Prophylaxe sobald vermehrte Hämatomneigung ▪ Start mit 1x 250 E/Woche (immer gleicher Wochentag) ▪ individuelle Steigerung auf 2x und 3x/Woche in Abhängigkeit von Hämatomneigung, dann erst Erhöhung der Dosis ▪ Kontrolle Inhibitor alle 3-5 Expositionstage (ED) bis 50. ED, dann Streckung des Intervalls ▪ Ziel-Tal-Spiegel von FVIII unter Prophylaxe: > 1%, meist individuell 3-5 % ▪ Regelmäßige „allgemeine“ (klinisch und Labor) Kontrollen: kleinere Kinder (nach ca. 100 ED) alle 3 Monate, dann alle 6 Monate ▪ Dosis- beziehungsweise Frequenzsteigerungen der Präparate in Abhängigkeit von Blutungsneigung mehr als von Talspiegel ▪ in unserem Zentrum Dosierungen zwischen 25-50 E/kg KG/Dosis ▪ zunehmend mehr Patienten erhalten 2-tägige Prophylaxe (statt 3x/Woche mit höherer Dosis) ▪ Fortführung der Prophylaxe im Jugendalter, meist keine Dosissteigerung notwendig
unterschiedliche Faktorpräparate	
Algorithmus 4	▪ wenn Diagnose einer Hämophilie klar, Beginn sofort mit rekombinantem Produkt

(Fortsetzung)

Tabelle 69: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus lokalen Behandlungsalgorithmen (Fortsetzung)

Algorithmus	Empfehlung
unterschiedliche Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten	
Algorithmus 1	Bonn-Protokoll zur Immuntoleranzinduktion (ITT) bei Hämophilie-Patienten mit Hemmkörperbildung: The initial „Bonn Protocol“ comprises two phases. During the first phase 100 IU FVIII/kg and 50 IU FEIBA/kg, respectively, were given twice a day until the inhibitor decreased to less than 1 BU and the 30 min FVIII recovery became measurable. In the second phase, therapy was continued with 150 IU FVIII/kg twice a day until the inhibitor disappeared completely and the FVIII half-life has normalised. Nowadays, the complete ITT is performed using 150 IU FVIII/kg twice a day. FEIBA has been omitted, except for those patients with high bleeding tendency. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. Vox Sang 1999; 77 Suppl 1: 49-54.
Algorithmus 4	▪ falls Inhibitor: ○ high responder: ○ Immuntoleranztherapie via Port nach Bonner Protokoll (2x 100-150 E/kg/Tag), ○ Beginn mit gleichem Präparat, ○ Evtl. Wechsel auf von Willebrandfaktorhaltiges Produkt, wenn nach 8-12 Wochen keine Besserung des Titers - low responder: in Abhängigkeit von Blutungsneigung und Titer Intensivierung der Prophylaxe bis zu täglichen Gaben mit Dosierungen bis zu 100 E/kg täglich

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
altersunabhängige Empfehlungen					
BÄK 2008	Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten Behandlungsmodalitäten				
BÄK 2008	Eine zeitlich befristete blutungsvorbeugende Behandlung sollte bei besonderen körperlichen und psychischen Belastungen (z. B. Rehabilitation, Examen) erfolgen.	C	1	▪ Schramm 1994 ▪ Schramm 2000	n. a.
WFH 2012	Prophylactic factor replacement therapy				
WFH 2012	Prophylaxis prevents bleeding and joint destruction and should be the goal of therapy to preserve normal musculoskeletal function.	Level 2	n. a.	▪ Aronstam 1976 ▪ Astermark 1999 ▪ Feldman 2006 ▪ Fischer 2002 ▪ Gringeri 2011 ▪ Manco-Johnson 2007	12
WFH 2012	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, more studies are needed before a clear recommendation can be made.	n. a.	n. a.	▪ Fischer 2001 ▪ Hay 2007	13
WFH 2012	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	n. a.	▪ Kavakli 2008 ▪ Luchtman-Jones 2006	13
WFH 2012	Prophylactic administration of clotting factor concentrates is advisable prior to engaging in activities with higher risk of injury.	Level 4	n. a.	▪ Luchtman-Jones 2006 ▪ Petrini 2009 ▪ Seuser 2007	13

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung))

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
Empfehlungen spezifisch für Erwachsene					
BÄK 2008	Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten Behandlungsmodalitäten				
BÄK 2008	Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung kann im Erwachsenenalter individuell fortgeführt werden, um die späte Ausbildung von Arthropathien zu vermeiden.	C+	2	▪ Aledort 1994 ▪ Carcao 2004 ▪ Fischer 2002 ▪ Plug 2004	n. a.
GTH 1994	Substitution im Erwachsenenalter (schwere Hämophilie)				
GTH 1994	1. Behandlung bei Bedarf: ▪ Gelenk- und Muskelblutungen u. a.: mittlere Initialdosis 20-40 E /kg KG, ▪ lebensbedrohliche Blutung: mittlere Initialdosis 50-70 E / kg KG, 2. Dauerbehandlung: ▪ bei Rezidivblutungen mit der Gefahr irreversibler Schäden, ▪ bei besonderer körperlicher und psychischer Belastung, ▪ bei Rehabilitation: mittlere Dosis 20-30 E / kg KG mindestens 3-mal / Woche, ▪ individuelle Anpassung und Erhaltungstherapie je nach klinischer Situation erforderlich, ▪ Dauer: bis zu mehrwöchiger Rezidivfreiheit bzw. Wegfallen der auslösenden Indikationsstellung	n. a.	n. a.	Nein	3

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung))

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
GTH 2000	Substitution im Erwachsenenalter				
GTH 2000	Schwere Hämophilie Behandlung bei Bedarf: ▪ Gelenk- und Muskelblutungen u. a.: mittlere Initialdosis 20-40 E/kg KG, ▪ lebensbedrohliche Bklutung: mittlere Initialdosis 50-70 E/kg KG, ▪ durch kontinuierliche Infusion ist eine Reduzierung der Gesamtdosis möglich Dauerbehandlung ▪ Bei Rezidivblutungen mit der Gefahr irreversibler Schäden ▪ Bei besonderer körperlicher und psychischer Belastung ▪ Bei Rehabilitation, ▪ mittlere Dosis 20-30 E/kg mindestens 3-mal/Woche ▪ individuelle Anpassung und Erhaltungstherapie je nach klinischer Situation erforderlich ▪ Dauer: bis zu mehrwöchiger Rezidivfreiheit bzw. Wegfallen der auslösenden Indikationsstellung	n. a.	n. a.	Nein	63
OHTC 2014	Recommendation 4: Prophylaxis for children with severe haemophilia is already recognized as the optimum therapy. Ongoing prophylaxis for individual adults should also be provided when required based on clinical decision making by the clinician in consultation with the patient.	n. a.	n. a.	Nein	324
UKHCDO 2010	Prophylaxis in adult patients				
UKHCDO 2010	Adolescent and adult patients with severe haemophilia should be encouraged to continue regular prophylaxis at least until they have reached physical maturity.	B	2	n. z.	504
UKHCDO 2010	In some individuals who have demonstrated a much milder phenotype, adapting formal prophylaxis to a more targeted policy may be considered but in such cases, there must be an agreed plan for monitoring and reintroduction of prophylaxis if necessary.	C	2	n. z.	504

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung))

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
UKHCDO 2010	If significant haemarthroses occur after discontinuing prophylaxis, prophylaxis should be reinstituted to prevent joint damage and to maintain quality of life. Prophylaxis should, in particular, be restarted if bleeding interferes with education or employment.	C	2	n. z.	504
UKHCDO 2010	Short or long term secondary prophylaxis should be considered in patients with advanced arthropathy if recurrent bleeding episodes significantly interfere with work or mobility.	C	2	n. z.	504
UKHCDO 2010	Long term secondary prophylaxis is indicated following intracranial haemorrhage if no underlying cause can be corrected.	C	2 (con- sensus opin- ion)	n. z.	504
Empfehlungen spezifisch für Kinder					
BÄK 2008	Substitution im Kindesalter bei Hämophilie A, B oder Willebrand-Syndrom				
BÄK 2008	Für Kinder mit schwerer Hämophilie wird die prophylaktische Behandlung als allgemeine Regel empfohlen. Beginn nach ersten Gelenkblutungen oder bei häufigen anderen Blutungen, individuelle Anpassung je nach klinischer Situation und Alter				
BÄK 2008	Mittlere Dosis: 20–30 E/kg KG mindestens 3-mal/Woche. Wegen der längeren Halbwertszeit von Faktor IX genügen bei Hämophilie B weniger Injektionen pro Woche.	A	1	▪ Fischer 2002 ▪ Gruppo 2003 ▪ Manco-Johnson 2007 ▪ Royal 2002 ▪ Schimpf 1994 ▪ Schramm 1999 ▪ Steen Carlsson 2003 ▪ van den Berg 2002.	n. a.

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung))

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
BÄK 2008	Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten Behandlungsmodalitäten				
BÄK 2008	Eine blutungsvorbeugende Dauerbehandlung soll vorwiegend bei Kindern und Jugendlichen mit schwerer Hämophilie in Form der ärztlich kontrollierten Heimselbstbehandlung erfolgen mit dem Ziel, eine hämophile Arthropathie zu vermeiden.	A	1	▪ Fischer 2002 ▪ Gruppo 2003 ▪ Manco-Johnson 2007 ▪ Royal 2002 ▪ Steen Carlsson 2003 ▪ van den Berg 2002	n. a.
GTH 1994	Substitution im Kindesalter (schwere Hämophilie)				
GTH 1994	Therapieziele: 1. Die Verhütung von Blutungen, 2. Die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden, 3. Die Erhaltung und / oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen, 4. Die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.	n. a.	n. a.	Nein	2
GTH 1994	1. Dauerbehandlung zur Erreichung der oben angegebenen Therapieziele: ▪ Beginn nach ersten Gelenkblutungen oder bei häufigen anderen Blutungen, ▪ Ende der Behandlung: in der Regel Ende der Wachstumsphase, ▪ Mittlere Dosis: 20-30 E / kg KG, 3-mal/Woche, ▪ Individuelle Anpassung je nach klinischer Situation 2. Behandlung bei Bedarf: ▪ bei Gelenk- und Muskelblutungen u. a.: mittlere Initialdosis 30-40 E / kg KG, ▪ lebensbedrohliche Blutung: mittlere Initialdosis 50-70 E / kg KG, ▪ Dauer bis zum Abklingen der blutungsbedingten Symptomatik, ▪ individuelle Anpassung und Erhaltungsdosis je nach klinischer Situation und Alter	n. a.	n. a.	Nein	3

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung))

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
GTH 2000	Substitution im Kindesalter				
GTH 2000	Ziele der Hämophilie-Therapie 1. Die Verhütung von Blutungen, 2. Die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden, 3. Die Erhaltung und / oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen, 4. Die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.	n. a.	n. a.	Nein	62
GTH 2000	Schwere Hämophilie Dauerbehandlung zur Erreichung der oben angegeben Therapieziele: ▪ Beginn nach ersten Gelenkblutungen oder bei häufigen anderen Blutungen, ▪ mittlere Dosis: 20-40 E/kg KG mindestens 3-mal/Woche, ▪ individuelle Anpassung je nach klinischer Situation, ▪ Ende der Behandlung: in der Regel Ende der Wachstumsphase Behandlung bei Bedarf: ▪ Bei Gelenk- und Muskelblutungen u. a.: mittlere Initialdosis 30-40 E/kg KG, ▪ lebensbedrohliche Blutung: mittlere Initialdosis 50-70 E/kg KG, ▪ Dauer: bis zum Abklingen der blutungsbedingten Symptomatik, ▪ individuelle Anpassung und Erhaltungsdosis je nach klinischer Situation und Alter, ▪ durch kontinuierliche Infusion ist eine Reduzierung der Gesamtdosis möglich	n. a.	n. a.	Nein	63
OHTC 2014	Recommendation 4: Prophylaxis for children with severe haemophilia is already recognized as the optimum therapy. Ongoing prophylaxis for individual adults should also be provided when required based on clinical decision making by the clinician in consultation with the patient.	n. a.	n. a.	Nein	324

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung))

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
UKHCDO 2010	Evidence for prophylaxis regimens in children with severe haemophilia A				
UKHCDO 2010	It is recommended that children with severe haemophilia receive prophylactic infusions of factor VIII with the aim of preventing haemarthroses and other bleeding episodes.	A	1	▪ Ahlberg 1965 ▪ Aronstam 1976 ▪ Astermark 1999 ▪ Fischer 2003 ▪ Fischer 2002 ▪ Gouw 2007 ▪ Gringeri 2009 ▪ Hirschman 1970 ▪ Kasper 1970 ▪ Liesner 1996 ▪ Lofqvist 1997 ▪ Manco-Johnson 2007 ▪ Morfini 1976 ▪ Nilsson 1992 ▪ Nilsson 1970 ▪ Nilsson 1976 ▪ Petrini 1991 ▪ Rabiner 1970 ▪ Ramsay 1973 ▪ Rizza 1972 ▪ Robinson 1967 ▪ Schimpf 1977 ▪ Shanbron 1969 ▪ Smith 1996 ▪ Stobart 2005 ▪ van Creveld 1969 ▪ van den Berg 2001	500

(Fortsetzung)

Tabelle 70: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Therapiestrategien (prophylaktische versus anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung))

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
UKHCDO 2010	Prophylactic regimens in children				
UKHCDO 2010	Prophylaxis should be commenced by the second joint bleed or significant soft tissue bleed.	B	2	n. z.	501
UKHCDO 2010	Prophylaxis may be introduced by initially administering factor concentrate once weekly but escalating treatment rapidly to more frequent administration as venous access permits in order to prevent the occurrence of any joint or soft tissue bleeds.	C	2	n. z.	501
UKHCDO 2010	Children and neonates with severe haemophilia who have had a spontaneous central nervous system bleed should continue long term prophylaxis following initial treatment of the bleeding episode.	D	2 (con-sensus opin-ion)	n. z.	501
WFH 2012	Administration and dosing schedules				
WFH 2012	One option for the treatment of very young children is to start prophylaxis once a week and escalate depending on bleeding and venous access.	n. a.	n. a.	n. z.	13
a: Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR zwar vorhanden ist, jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. b: Ein „Nein“ bedeutet, dass keine Literatur zur jeweiligen Empfehlung angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. Die Referenzen befinden sich in Anhang H.1 n. a.: nicht angegeben; n. z.: nicht zuordenbar					

Tabelle 71: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien spezifisch für die anlassbezogene Behandlung

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
altersunabhängige Empfehlungen					
BÄK 2008	Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten Behandlungsmodalitäten				
BÄK 2008	Eine Behandlung bei Bedarf soll bei spontanen oder traumatischen Blutungen jeglicher Lokalisation erfolgen, wenn sie ein minimales Ausmaß (z. B. kleiner Hautblutungen) übersteigen.	C+	1	▪ Lusher 2003 ▪ Schimpf 1977	n. a.
Sborov 2013	Acute treatment				
Sborov 2013	Following prompt diagnosis, consideration must be given for the severity of bleeding, patient co-morbidities, previous history of inhibitor development and accompanying treatment response, need for acute surgical intervention and primary underlying cause. If possible, a haematologist should be immediately consulted for initiation of appropriate therapy and monitoring of treatment response.	n. a.	n. a.	▪ Baudo 2004 ▪ Collins 2010 ▪ Hay 2000 ▪ Huth-Kuhne 2009	158
Sborov 2013	The plasma factor VIII level should be determined 10-15 min after the initial bolus and if there is not an appropriate response, a second bolus should be administered.	n. a.	n. a.	Nein	160
Sborov 2013	How to define treatment failure and what is the next step in treatment				
Sborov 2013	If bleeding is life-threatening, we think it may be reasonable to decrease the threshold for changing therapy more quickly than the 24-48 h recommended by Huth-Kuhne et al (2009).	n. a.	n. a.	▪ Huth-Kuhne 2009	161
UKHCDO 2013	Treatment of specific bleeding problems				
UKHCDO 2013	Arrangements should be in place to treat bleeds within 2 h, either at home or in hospital. Patients should be on home treatment with agreed initial regimens as soon as is practically possible, combined with arrangements for rapid access to hospital review and or advice from an experienced clinician.	C	2	n. z.	164
UKHCDO 2013	Bleeds may be managed with large doses of FVIII/IX in low responders and FEIBA or rFVIIa in high responders. FVIII can be considered for major bleeds in high-responding patients with low-titre antibodies. For low-responding patients with low-titre inhibitors it is better to increase the frequency of FVIII/FIX infusions rather than increase the dose.	C	2	n. z.	164

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien spezifisch für die anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Joint hemorrhage (hemarthrosis)				
WFH 2012	Administer the appropriate dose of factor concentrate to raise the patient's factor level suitably (refer to Tables 7-1 and 7-2 <i>[der Leitlinie]</i>).	Level 2	n. a.	▪ Aronstam 1980 ▪ Aronstam 1983 ▪ Hermans 2011 ▪ Mathews 2005	47
WFH 2012	If bleeding does not stop, a second infusion may be required. If so, repeat half the initial loading dose in 12 hours (hemophilia A) or 24 hours (hemophilia B).	Level 3	n. a.	▪ Hermans 2011	48
WFH 2012	Muscle hemorrhage				
WFH 2012	Raise the patient's factor level as soon as possible, ideally when the patient recognizes the first signs of discomfort or after trauma. If there is neurovascular compromise, maintain the levels for five to seven days or longer, as symptoms indicate (refer to Tables 7-1 and 7-2 <i>[der Leitlinie]</i>).	Level 3	n. a.	▪ Aronstam 1983 ▪ Beyer 2010 ▪ Railton 1987	49
WFH 2012	Repeat infusions are often required for two to three days or much longer in case of bleeds at critical sites causing compartment syndromes and if extensive rehabilitation is required.	Level 5	n. a.	▪ Rodriguez-Merchan 2010 ▪ Singleton 2010	49
WFH 2012	Iliopsoas hemorrhage				
	Immediately raise the patient's factor level. Maintain the levels for five to seven days or longer, as symptoms indicate (refer to Tables 7-1 and 7-2 <i>[der Leitlinie]</i>).	Level 4	n. a.	▪ Ashrani 2003 ▪ Balkan 2005 ▪ Fernandez-Palazzi 1996.	50
WFH 2012	Central nervous system hemorrhage/head trauma				
	Immediately raise the patient's factor level when significant trauma or early symptoms occur. Further doses will depend on imaging results. Maintain factor level until etiology is defined. If a bleed is confirmed, maintain the appropriate factor level for 10-14 days (refer to Tables 7-1 and 7-2 <i>[der Leitlinie]</i>).	Level 4	n. a.	▪ Ljung 2008 ▪ Nakar 2010	50

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien spezifisch für die anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Throat and neck hemorrhage				
	Immediately raise the patient's factor level when significant trauma or symptoms occur. Maintain the factor levels until symptoms resolve (refer to Tables 7-1 and 7-2 [der Leitlinie]).	Level 4	n. a.	▪ Bush 1995 ▪ Guthrie 1980 ▪ Singleton 2010	51
WFH 2012	Acute gastrointestinal (GI) hemorrhage				
	Immediately raise the patient's factor levels. Maintain the factor level until hemorrhage has stopped and etiology is defined (refer to Tables 7-1 and 7-2 [der Leitlinie]).	Level 4	n. a.	▪ Kouides 2010 ▪ Mittal 1985	51
WFH 2012	Acute abdominal hemorrhage				
	Immediately raise the patient's factor levels. Maintain the factor levels (refer to Tables 7-1 and 7-2 [der Leitlinie]) until the etiology can be defined, then treat appropriately in consultation with a specialist.	Level 4	n. a.	▪ Bush 1995 ▪ Guthrie 1980 ▪ Singleton 2010	51
WFH 2012	Ophthalmic hemorrhage				
	Immediately raise the patient's factor level. Maintain the factor level as indicated (refer to Tables 7-1 and 7-2 [der Leitlinie]).	Level 4	n. a.	▪ Bush 1995 ▪ Guthrie 1980 ▪ Singleton 2010	51
WFH 2012	Renal hemorrhage				
	Raise the patient's factor levels (refer to Tables 7-1 and 7-2 [der Leitlinie]) if there is pain or persistent gross hematuria and watch for clots and urinary obstruction.	Level 4	n. a.	▪ Ghosh 2003 ▪ Quon 2010	52
WFH 2012	Oral hemorrhage				
WFH 2012	Antifibrinolytic agents should not be used systemically in patients with FIX deficiency that are being treated with large doses of prothrombin complex concentrates or in patients with inhibitors being treated with activated prothrombin complex concentrates (APCC).	Level 4	n. a.	▪ Kane 1988 ▪ Mannucci 1998	52
WFH 2012	Factor replacement may be required as directed by the hemophilia centre.	n. a.	n. a.	n. z.	52

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien spezifisch für die anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Epistaxis				
WFH 2012	Factor replacement therapy is often not necessary unless bleeding is severe or recurrent.	n. a.	n. a.	▪ Bush 1995 ▪ Singleton 2010	52
WFH 2012	Soft tissue hemorrhage				
WFH 2012	Factor replacement therapy is not necessary for most superficial soft tissue bleeding. The application of firm pressure and ice may be helpful.	n. a.	n. a.	▪ Bush 1995 ▪ Singleton 2010	53
WFH 2012	Lacerations and abrasions				
WFH 2012	For deep lacerations, raise the factor level (refer to Tables 7-1 and 7-2 [der Leitlinie]), and then suture.	Level 4	n. a.	▪ Bush 1995 ▪ Guthrie 1980 ▪ Singleton 2010	53
WFH 2012	Fractures				
WFH 2012	Treatment of a fracture requires immediate factor concentrate replacement.	Level 4	n. a.	▪ Lee 2007 ▪ Mortazavi 2008 ▪ Rodriguez-Merchan 2002	58
WFH 2012	Clotting factor levels should be raised to at least 50 % and maintained for three to five days.	Level 4	n. a.	▪ Lee 2007 ▪ Mortazavi 2008 ▪ Rodriguez-Merchan 2012 ▪ Rodriguez-Merchan 2002	58

(Fortsetzung)

Tabelle 71: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien spezifisch für die anlassbezogene Behandlung (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Fractures				
WFH 2012	The management plan should be appropriate for the specific fracture, including operative treatment under appropriate coverage of clotting factor concentrates.	n. a.	n. a.	n. z.	58
WFH 2012	Performing multiple site elective surgery in a simultaneous or staggered fashion to use clotting factor concentrates judiciously should be considered.	Level 3	n. a.	▪ Schild 2009	59
a: Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR zwar vorhanden ist, jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. b: Ein „Nein“ bedeutet, dass keine Literatur zur jeweiligen Empfehlung angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. Die Referenzen befinden sich in Anhang H.1 n. a.: nicht angegeben; n. z.: nicht zuordenbar					

Tabelle 72: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen prophylaktischen Therapieregimen

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
altersunabhängige Empfehlungen					
BÄK 2008	Indikationen zur Substitutionstherapie mit Faktorkonzentraten Behandlungsmodalitäten				
BÄK 2008	Eine blutungsvorbeugende Behandlung soll bei operativen Eingriffen erfolgen.	C+	1	n. z.	n. a.
de Moerloose 2012	Domains of information: Treatment				
de Moerloose 2012	The dates for starting prophylaxis as well as stopping prophylaxis should be recorded.	n. a.	n. a.	Nein	320
UKHCDO 2010	Management of breakthrough bleeding in haemophilia patients receiving regular prophylaxis				
UKHCDO 2010	Breakthrough bleeds should be treated according to site and severity until complete resolution.	C	2	▪ Gringeri 1999^b ▪ Feldman 2006 ▪ Gringeri 2009 ▪ Manco-Johnson 2007	502
UKHCDO 2010	The prophylaxis regimen should be reviewed accordingly.	C	2	Nein	502
WFH 2012	Prophylactic replacement of clotting factor has been shown to be useful even when factor levels are not maintained above 1 IU dL at all times.	n. a.	n. a.	▪ Feldman 2006 ▪ Manco-Johnson 2007 ▪ Petrini 2001	12
WFH 2012	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.	n. a.	n. a.	n. z.	13

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen prophylaktischen Therapieregimen

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Prophylaxis as currently practiced in countries where there are no significant resource constraints is an expensive treatment and is only possible if significant resources are allocated to hemophilia care. However, it is cost-effective in the long-term because it eliminates the high cost associated with subsequent management of damaged joints and improves quality of life.	n. a.	n. a.	n. z.	13
WFH 2012	In countries with significant resource constraints, lower doses of prophylaxis given more frequently may be an effective option.	n. a.	n. a.	n. z.	13
WFH 2012	Administration and dosing schedules				
WFH 2012	There are two prophylaxis protocols currently in use for which there is long-term data: ▪ The Malmö protocol: 25-40 IU/kg per dose administered three times a week for those with hemophilia A, and twice a week for those with hemophilia B. ▪ The Utrecht protocol: 15-30 IU/kg per dose administered three times a week for those with hemophilia A, and twice a week for those with hemophilia B.	n. a.	n. a.	n. z.	13
WFH 2012	However, many different protocols are followed for prophylaxis, even within the same country, and the optimal regimen remains to be defined.	n. a.	n. a.	n. z.	13
WFH 2012	The protocol should be individualized as much as possible, based on age, venous access, bleeding phenotype, activity, and availability of clotting factor concentrates.	n. a.	n. a.	n. z.	13
WFH 2012	Prophylaxis is best given in the morning to cover periods of activity.	n. a.	n. a.	n. z.	13
WFH 2012	Choice of factor replacement therapy protocols				
WFH 2012	With the lower doses for treating musculoskeletal bleeds listed in Table 7-2 [<i>der Leitlinie</i>], it may only be possible to avoid major target joints and crippling deformities.	n. a.	n. a.	n. z.	70
WFH 2012	Higher doses listed in Table 7-1 [<i>der Leitlinie</i>] have been shown to avoid joint damage, but the optimal dose needed to achieve this remains to be defined.	n. a.	n. a.	n. z.	70
WFH 2012	Observational studies documenting the musculoskeletal outcome of doses and protocols of factor replacement are extremely important in defining these issues.	n. a.	n. a.	n. z.	70

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen prophylaktischen Therapieregimen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Doses for prophylactic replacement of factor concentrates vary between different countries and also among centres in the same country.	n. a.	n. a.	n. z.	70
WFH 2012	Commonly-used dosage for prophylactic factor replacement is 25-40 IU / kg 2-3 times weekly in countries with less resource constraints (see Section 1 for details).	n. a.	n. a.	▪ Astermark 1999 ▪ Blanchette 2010 ▪ Gringeri 2011	70
Empfehlungen spezifisch für Erwachsene					
UKHCDO 2010	The dose and frequency of infusions should be adjusted, based on bleeding phenotype and ideally individual pharmacokinetics. The minimum amount of concentrate should be used to prevent haemarthroses irrespective of trough levels.	C	2	n. z.	504
UKHCDO 2010	Pharmacokinetic studies may help dose adjustment and improve cost effectiveness. At a minimum, trough levels should be monitored but more information can be obtained from half-life studies over a period of 48–72 h.	C	2	n. z.	504
UKHCDO 2010	Patients on long term prophylaxis should have their regimens critically reviewed at least every 6 months. If no break through bleeds have occurred a trial of dose reduction is appropriate, especially if the trough level > 1 iu / dl.	D	2	n. z.	504
Empfehlungen spezifisch für Kinder					
UKHCDO 2010	Prophylactic regimens in children				
UKHCDO 2010	Prophylaxis should consist of a factor VIII concentrate dose (25–50 iu/kg) administered ideally every 48 h unless circumstances dictate otherwise, such as the need for attendance at the haemophilia centre for prophylaxis administration. If three times a week administration is used, the practice of giving a higher dose on the third day is not recommended. An additional dose should be considered in order to ensure that the maximum interval between doses does not exceed 48 h.	B	2	n. z.	501

(Fortsetzung)

Tabelle 72: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen prophylaktischen Therapieregimen (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
UKHCDO 2010	The minimum dosage of factor concentrate that prevents breakthrough bleeds should be used. Daily injections can significantly reduce the amount of concentrate required to prevent bleeds and maintain through factor levels > 1 iu/dl and should be considered in very active older boys or where breakthrough bleeds are occurring on a less frequent prophylactic regimen.	C	2	n. z.	501
UKHCDO 2010	Prophylactic doses should be tailored to provide maximum cover for particular physical activities, e.g. school, physical education lessons, sport training sessions. Prophylaxis should be administered ideally in the morning to optimize factor VIII levels.	C	2 (con- sensus opin- ion)	n. z.	501
UKHCDO 2010	Insertion of an indwelling venous access device should be considered if venous access and/or adherence to treatment are difficult.	C	2	n. z.	501
UKHCDO 2010	The prophylaxis dose should be rounded up to the nearest whole vial size.	D	2	n. z.	501
a: Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR zwar vorhanden ist, jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. b: Ein „Nein“ bedeutet, dass keine Literatur zur jeweiligen Empfehlung angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. Die Referenzen befinden sich in Anhang H.1 n. a.: nicht angegeben; n. z.: nicht zuordenbar					

Tabelle 73: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Faktorpräparaten

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
altersunabhängige Empfehlungen					
UKHCDO 2008	Specific recommendations				
UKHCDO 2008	Patients with congenital haemophilia should be treated with recombinant products, particularly, if they have never been exposed to plasma products.	IV	C	Nein	672
UKHCDO 2008	Haemophilia A				
UKHCDO 2008	Recombinant FVIII (rFVIII) is the treatment of choice.	IV	C	Nein	672
UKHCDO 2008	Haemophilia B				
UKHCDO 2008	Recombinant FIX is the treatment of choice. If unavailable, the alternative is a high purity plasma-derived FIX (pFIX) concentrate as these cause less haemostatic activation than prothrombin complex concentrates [2,3] which should be avoided because of the increased risk of thrombosis.	IV Ib	C A	▪ Hampton 1993 ▪ Santagostino 1994	672
WFH 2012	Clotting factor concentrates				
WFH 2012	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	n. a.	▪ Evatt 1999 ▪ Farrugia 2008	37
WFH 2012	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.	n. a.	n. a.	n. z.	37
WFH 2012	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. As new information evolves in this field, constant awareness of current scientific recommendations is needed for those involved in making decisions regarding choice of clotting factor concentrate for people with hemophilia.	n. a.	n. a.	n. z.	37

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Product selection				
WFH 2012	When selecting plasma-derived concentrates, consideration needs to be given to both the plasma quality and the manufacturing process. Two issues deserve special consideration: ▪ Purity of product ▪ Viral inactivation/elimination	n. a.	n. a.	n. z.	37
WFH 2012	Purity				
WFH 2012	Purity of concentrates refers to the percentage of the desired ingredient (e.g. FVIII), relative to other ingredients present.	n. a.	n. a.	n. z.	38
WFH 2012	There is no universally agreed classification of products based on purity.	n. a.	n. a.	n. z.	38
WFH 2012	Concentrates on the market vary widely in their purity.	n. a.	n. a.	n. z.	38
WFH 2012	Some products have high or very high purity at one stage of the production process but are subsequently stabilized by albumin, which lowers their final purity. Generally speaking, products with higher purity tend to be associated with low manufacturing yields. These concentrates are, therefore, costlier.	n. a.	n. a.	n. z.	38
WFH 2012	Concentrates of lower purity may give rise to allergic reactions. Patients who experience these repeatedly with a particular product may benefit from the administration of an antihistamine immediately prior to infusion or from use of a higher purity concentrate.	n. a.	n. a.	▪ Brettler 1989 ▪ Recht 2011	38
WFH 2012	For treatment of FIX deficiency, a product containing only FIX is more appropriate than prothrombin complex concentrates, which also contain other clotting factors such as factors II, VII, and X, some of which may become activated during manufacture. Products containing activated clotting factors may predispose to thromboembolism.	Level 2	n. a.	▪ Kim 1992 ▪ Lippi 2008	38
WFH 2012	The viral safety of products is not related to purity, as long as adequate viral elimination measures are in place.	n. a.	n. a.	n. z.	38

(Fortsetzung)

Tabelle 73: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	FVIII concentrates				
WFH 2012	FVIII concentrates are the treatment of choice for hemophilia A.	n. a.	n. a.	n. z.	38
WFH 2012	All plasma-derived products currently in the market are listed in the WFH Registry of Clotting Factor Concentrates. Consult the product insert for specific details.	n. a.	n. a.	▪ Brooker 2012	38
WFH 2012	FIX concentrates				
WFH 2012	FIX concentrates are the treatment of choice for hemophilia B.	n. a.	n. a.	n. z.	39
WFH 2012	All plasma-derived products currently in the market are listed in the WFH Registry of Clotting Factor Concentrates. Consult the product information guide for specific details.	n. a.	n. a.	▪ Brooker 2012	39
WFH 2012	FIX concentrates fall into two classes: ▪ Pure FIX concentrates, which may be plasma-derived or recombinant. ▪ FIX concentrates that also contain factors II, VII, IX, and X, also known as prothrombin complex concentrates (PCCs), are only rarely used.	n. a.	n. a.	n. z.	39
WFH 2012	Whenever possible, the use of pure FIX concentrates is preferable for the treatment of hemophilia B as opposed to PCC [7,8], particularly in the following instances: ▪ Surgery ▪ Liver disease ▪ Prolonged therapy at high doses ▪ Previous thrombosis or known thrombotic tendency Concomitant use of drugs known to have thrombogenic potential, including antifibrinolytic agents	Level 2	n. a.	▪ Kim 1992 Lippi 2008	39
WFH 2012	Pure FIX products are free of the risks of thrombosis or disseminated intravascular coagulation (DIC), which may occur with large doses of PCCs.	n. a.	n. a.	n. z.	
a: Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR zwar vorhanden ist, jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. b: Ein „Nein“ bedeutet, dass keine Literatur zur jeweiligen Empfehlung angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. Die Referenzen befinden sich in Anhang H.1 n. a.: nicht angegeben; n. z.: nicht zuordenbar					

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
altersunabhängige Empfehlungen					
BÄK 2008	Indikationen und Dosisempfehlungen für die Behandlung von Patienten mit Hemmkörpern (Inhibitoren) gegen Faktor VIII bei Hämophilie A				
BÄK 2008	Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene) Low Responder (< 5 Bethesda-Einheiten, BE bzw. Möglichkeit des Überspielens mit Faktor-VIII-Konzentrat)				
BÄK 2008	a) Faktor VIII soll hoch dosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer Faktor-VIII-Spiegel verabreicht werden.	C+	1	▪ Astermark 2006 ▪ Gringeri 2005	n. a.
GTH 1994	Hemmkörperhämophilie A (Behandlung der akuten Blutung bei Kindern und Erwachsenen)				
GTH 1994	1. Low Responder (< 5 Bethesda-Einheiten, BE, Bzw. Möglichkeit des Überspielens mit Faktor-VIII-Konzentrat): a) Faktor VIII hochdosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer Faktor-VIII-Spiegel,	n. a.	n. a.	Nein	3
GTH 2000	Hemmkörperhämophilie A				
GTH 2000	Behandlung der akuten Blutung (Kinder und Erwachsene) ▪ 1. Low Responder (< 5 Bethesda-Einheiten, BE, bzw. Möglichkeit des Überspielens mit Faktor-VIII-Konzentrat) a) Faktor VIII hochdosiert bis zum Erreichen hämostatisch wirksamer FaktorVIII-Spiegel	n. a.	n. a.	Nein	64
UKHCDO 2013	Treatment of inhibitors				
UKHCDO 2013	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	B	1	n. z.	161
UKHCDO 2013	The probability of good ITI outcome may be estimated using the peak historical inhibitor titre and starting titre (good-risk: < 200 and < 10 BU/ml, respectively).	C	1	n. z.	161
UKHCDO 2013	Immune toleration induction should be started as soon as possible after the inhibitor has been confirmed and when the titre is < 10 BU/ml.	B	1	n. z.	161

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
UKHCDO 2013	If the inhibitor titre is > 10 BU/ml at diagnosis, the start of ITI should be deferred until it has fallen below 10 BU/ml.	B	1	n. z.	161
	If this has not happened after 1 year, consideration should be given to commencing ITI.	C	2	n. z.	161
UKHCDO 2013	If the historic peak inhibitor titre is < 5 BU/ml, ITI should be started at a dose of 50 iu/kg on alternate days.	B	2	n. z.	161
UKHCDO 2013	If the starting inhibitor titre is < 10 BU/ml and the historic peak < 200 BU/ml ITI should commence with 100 iu/kg/d unless peak is < 5 BU/ml (see above).	B	2	n. z.	161
UKHCDO 2013	If the starting inhibitor titre is > 10 BU/ml or the historic peak > 200 BU/ml ITI should commence with 200 iu/kg/d.	B	2	n. z.	161
UKHCDO 2013	If the ITI regimen of 50 iu/kg alternate days or 100 iu/kg/d is complicated by bleeding episodes the dose should be increased in stages up to 200 iu/kg/d to control bleeds.	B	2	n. z.	161
UKHCDO 2013	Immune toleration induction should continue as long as there is a convincing downward trend in inhibitor titre (20 % in a 6 month period after the peak inhibitor titre has been reached) and interruptions in ITI should be avoided.	C	2	n. z.	161
UKHCDO 2013	Dose tapering may be considered in good risk patients once the post-washout Bethesda titre is negative on two consecutive occasions and the 24-h FVIII trough level is ≥ 1 iu/dl. The FVIII dose should be reduced whilst maintaining a 24-h trough level ≥ 1 iu/dl and minimizing break-through bleeds.	C	2	n. z.	161
UKHCDO 2013	Once the FVIII dose has been reduced to ≤ 50 iu/kg on alternate day whilst maintaining a trough FVIII level ≥ 1 iu/dl or the FVIII half-life after a washout is > 7 h, the patient can be considered tolerant.	C	2	n. z.	162

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
UKHCDO 2013	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.	C	2	n. z.	162
	If there is no adequate response within 6 months after introduction of second-line therapy ITI should be stopped.	C	2	n. z.	162
UKHCDO 2013	Careful consideration should be given to attempting to induce immune tolerance in patients with haemophilia B, given the relatively poor response rate and risk of anaphylaxis and the nephrotic syndrome. Successful tolerization has been reported and the addition of immunosuppression to the ITI has been associated with the highest success rates.	C	2	n. z.	162
WFH 2012	Inhibitors				
WFH 2012	In the current era in which clotting factor concentrates have been subjected to appropriate viral inactivation, inhibitors to FVIII or FIX are considered to be the most severe treatment-related complication in hemophilia.	n. a.	n. a.	n. z.	59
WFH 2012	The presence of a new inhibitor should be suspected in any patient who fails to respond clinically to clotting factors, particularly if he has been previously responsive. In this situation, the expected recovery and half-life of the transfused clotting factor are severely diminished.	n. a.	n. a.	n. z.	59
WFH 2012	In severe hemophilia A, the median age of inhibitor development is three years or less in developed countries. In moderate/mild hemophilia A, it is closer to 30 years of age, and is often seen in conjunction with intensive FVIII exposure with surgery.	n. a.	n. a.	▪ Eckhardt 2009 ▪ Kempton 2010	59
WFH 2012	In severe hemophilia, inhibitors do not change the site, frequency, or severity of bleeding. In moderate or mild hemophilia, the inhibitor may neutralize endogenously synthesized FVIII, thereby effectively converting the patient's phenotype to severe.	n. a.	n. a.	n. z.	59
WFH 2012	In all cases, inhibitors render treatment with replacement factor concentrates difficult. Patients on clotting factor therapy should therefore be screened for inhibitor development.	n. a.	n. a.	n. z.	59

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Management of bleeding				
WFH 2012	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	n. a.	▪ Hay 2006 ▪ Teitel 2007	60
WFH 2012	Patients with a history of a high responding inhibitor but with low titres may be treated similarly in an emergency until an anamnestic response occurs, usually in three to five days, precluding further treatment with concentrates that only contain the missing factor.	Level 4	n. a.	▪ Hay 2006 ▪ Teitel 2007	60
WFH 2012	Immune tolerance induction				
WFH 2012	Before ITI therapy, high-responding patients should avoid FVIII products to allow inhibitor titres 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	n. a.	▪ DiMichele 2011	61
WFH 2012	Hemophilia B inhibitor patients with a history of severe allergic reactions to FIX may develop nephrotic syndrome during ITI, which is not always reversible upon cessation of ITI therapy. Alternative treatment schedules, including immunosuppressive therapies, are reported to be successful.	n. a.	n. a.	▪ Beutel 2009	61
WFH 2012	Patients switching to new concentrates				
WFH 2012	However in rare instances, inhibitors in previously treated patients have occurred with the introduction of new FVIII concentrates.	n. a.	n. a.	n. z.	61
WFH 2012	Patients switching to a new factor concentrate should be monitored for inhibitor development.	Level 2	n. a.	▪ Astermark 2010	61

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Allergic reactions in patients with hemophilia B				
WFH 2012	Newly diagnosed hemophilia B patients, particularly those with a family history and/or with genetic defects predisposed to inhibitor development, should be treated in a clinic or hospital setting capable of treating severe allergic reactions during the initial 10-20 treatments with FIX concentrates. Reactions can occur later but may be less severe.	Level 4	n. a.	▪ Chitlur 2009 ▪ Recht 2011	61
Empfehlungen spezifisch für Erwachsene					
BÄK 2008	Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz (Erwachsene)^e				
BÄK 2008	Low Responder (< 5 BE): Eine Eliminationstherapie wird in der Regel nicht empfohlen bei Dauerbehandlung Faktor-VIII-Konzentrat, 50 E/kg KG dreimal/Woche.	C	2	▪ Astermark 2006 ▪ Gringeri 2005	n. a.
BÄK 2008	High Responder (> 5 BE): Faktor-VIII-Konzentrat 100 bis 150 E/kg KG sollte 2-mal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG 2-mal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich.	C	1	▪ Astermark 2006 ▪ Astermark 2007 ▪ Gringeri 2005	n. a.
BÄK 2008	Bei Versagen der Eliminationstherapie erfolgt der Abbruch der Behandlung in der Regel nach einem Jahr.	C	2	Nein	n. a.

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
GTH 1994	Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz				
GTH 1994	2. Erwachsene ▪ Low Responder (< 5 BE): keine Eliminationstherapie, bei Dauerbehandlung 50 E / kg KG 3-mal / Woche ▪ High Responder (> 5 BE): Faktor-VIII-Konzentrat 100 bis 150 E / kg KG 2-mal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit Feiba® in einer Dosierung von 50 E / kg 2-mal / Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich. Bei Versagen der Elimination Abbruch in der Regel nach einem Jahr.	n. a.	n. a.	Nein	3/4
GTH 2000	Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz				
GTH 2000	Erwachsene ▪ Low Responder (< 5 BE) ▫ Keine Eliminationstherapie, bei Dauerbehandlung 50 E/kg KG 3-mal/ Woche ▪ High Responder (> 5 BE) ▫ FaktorVIII-Konzentrat 100 bis 150 E/kg KG 2-mal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit Feiba in einer Dosierung von 50 E/kg KG 2-mal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich. Bei Versagen der Elimination Abbruch in der Regel nach einem Jahr.	n. a.	n. a.	Nein	65
WFH 2012	For adults with more than 150 exposure days, apart from a 6-12 monthly review, any failure to respond to adequate factor concentrate replacement therapy in a previously responsive patient is an indication to assess for an inhibitor.	Level 3	n. a.	▪ Berntorp 2011 ▪ Hay 2006 ▪ Kempton 2010 ▪ McMillan 1988	60

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
Empfehlungen spezifisch für Kinder					
BÄK 2008	Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz (Kinder)^c				
BÄK 2008	Low Responder (< 5 BE): Auch ohne klinische Symptomatik könnte Faktor-VIII-Konzentrat 3-mal/Woche, Dosis: 50–100 E/kg KG, bis normale Recovery und Halbwertszeit erreicht wird, gegeben werden. Hemmkörperkontrolle 1- bis 2-mal wöchentlich erforderlich, danach Dauerbehandlung.	C	2	▪ Astermark 2006 ▪ Gringeri 2005	n. a.
BÄK 2008	High Responder (> 5 BE): Faktor-VIII-Konzentrat, Dosis: 100–200 E/kg KG soll 2-mal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit verabreicht werden, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit FEIBA in einer Dosierung von 50 E/kg KG 2-mal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich.	C+	1	▪ Astermark 2006 ▪ Astermark 2007 ▪ Gringeri 2005	n. a.
BÄK 2008	Bei Versagen der Eliminationstherapie erfolgt ein Abbruch in der Regel nach einem Jahr.	C	2	Nein	n. a.
GTH 1994	Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz				
GTH 1994	1. Kinder ▪ Low Responder (< 5 BE): auch ohne klinische Symptomatik, Dosis: 50-100 E / kg KG Faktor-III-Konzentrat 3-mal / Woche bis normale Recovery und Halbwertszeit. Hemmkörperkontrolle ein- bis 2-mal wöchentlich erforderlich, danach Dauerbehandlung. ▪ High Responder (> 5 BE): Faktor-VIII-Konzentrat, Dosis: 100-200 E / kg KG 2-mal / Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit Feiba® in einer Dosierung von 50 E / kg KG 2-mal / Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich. Bei Versagen der Eliminationstherapie Abbruch in der Regel nach einem Jahr.	n. a.	n. a.	Nein	3

(Fortsetzung)

Tabelle 74: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu unterschiedlichen Strategien zur Immuntoleranzinduktion mit Faktorpräparaten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
GTH 2000	Hemmkörperelimination durch Erzeugung einer Immuntoleranz				
GTH 2000	Kinder ▪ LowResponder (< 5 BE): ▫ Auch ohne klinische Symptomatik, Dosis: 50-100 IE/kg KG Faktor-VIII – Konzentrat 3-mal/Woche bis zur Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit. Hemmkörperkontrolle ein- bis 2-mal wöchentlich erforderlich, danach Dauerbehandlung. ▪ High Responder (> 5 BE): ▫ Faktor-VIII-Konzentrat, Dosis: 100-200 E/kg KG 2-mal/Tag bis zur mehrmonatigen Normalisierung der Recovery und Halbwertszeit, danach angepasste Dauerbehandlung. Die Kombination mit Feiba in einer Dosierung von 50 E/kg KG 2-mal/Tag während der Hemmkörperelimination zur Reduktion der Blutungsneigung ist möglich. Bei Versagen der Eliminationstherapie Abbruch in der Regel nach einem Jahr.	n. a.	n. a.	Nein	65
a: Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR zwar vorhanden ist, jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. b: Ein „Nein“ bedeutet, dass keine Literatur zur jeweiligen Empfehlung angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. Die Referenzen befinden sich in Anhang H.1 n. a.: nicht angegeben; n. z.: nicht zuordenbar					

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
altersunabhängige Empfehlungen					
BÄK 2008	Faktor-VIII-Konzentrate, Faktor-VIII-/von Willebrand-Faktor-Konzentrate, Faktor-IX-Konzentrate, aktivierte Prothrombinkomplex-Konzentrate Anwendung, Dosierung, Art der Anwendung				
BÄK 2008	Die Behandlung soll grundsätzlich in einem Hämophiliezentrum (sog. "Comprehensive Care Centre") oder in Zusammenarbeit mit einem solchen erfolgen.	C+	1	▪ Schramm 1999 ▪ Schramm 2000 ▪ Soucie 2004	n. a.
de Moerloose 2012	Domains of information: Current status				
de Moerloose 2012	Patients with severe haemophilia should be assessed at least once per year; mild and moderate patients can be reviewed less frequently.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	The patient should document all bleeds, the reason for these and the treatments given.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	Through levels (last dose of factor infused as well as time from the last infusion has to be collected for correct interpretation) should be part of the regular follow-up visits and done together with inhibitor testing if breakthrough bleeds start to occur Table 2 (der Leitlinie).	n. a.	n. a.	Nein	320

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
de Moerloose 2012	Domains of information: Treatment				
de Moerloose 2012	The EHTSB recommends that details of both the treatment prescribed and the actual treatment that the patient has received are documented.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	A treatment logbook is recommended for accurate collection of information.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	The cumulative number of exposure days (EDs), especially during the first 150 EDs and the annual consumption are important parameters and should be extracted from the log-book.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	The information that should be documented is given in Table 3 (<i>der Leitlinie</i>).	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	If a central venous line is used (and if it is removed) this should also be recorded.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	Domains of information: Inhibitor status				
de Moerloose 2012	The frequency of testing for inhibitors in haemophilia A and B should reflect the type and severity of haemophilia, the regimen of factor replacement (prophylactic or on-demand) and the extent of prior exposure to factor concentrate.	n. a.	n. a.	n. z.	320
de Moerloose 2012	As indicated in Table 4 (<i>der Leitlinie</i>), in patients receiving regular treatment, an annual assessment of inhibitor status should be performed. Inhibitor assay should ideally be performed after a washout period of 72 h.	n. a.	n. a.	n. z.	320/321
de Moerloose 2012	The patient should document all bleeds, the reason for these and the treatments given.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	Through levels (last dose of factor infused as well as time from the last infusion has to be collected for correct interpretation) should be part of the regular follow-up visits and done together with inhibitor testing if breakthrough bleeds start to occur Table 2 (<i>der Leitlinie</i>).	n. a.	n. a.	Nein	320

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
de Moerloose 2012	Domains of information: Treatment				
de Moerloose 2012	The EHTSB recommends that details of both the treatment prescribed and the actual treatment that the patient has received are documented.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	A treatment logbook is recommended for accurate collection of information.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	The cumulative number of exposure days (EDs), especially during the first 150 EDs and the annual consumption are important parameters and should be extracted from the log-book.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	The information that should be documented is given in Table 3 (<i>der Leitlinie</i>).	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	If a central venous line is used (and if it is removed) this should also be recorded.	n. a.	n. a.	Nein	320
de Moerloose 2012	Domains of information: Inhibitor status				
de Moerloose 2012	The frequency of testing for inhibitors in haemophilia A and B should reflect the type and severity of haemophilia, the regimen of factor replacement (prophylactic or on-demand) and the extent of prior exposure to factor concentrate.	n. a.	n. a.	n. z.	320
de Moerloose 2012	As indicated in Table 4 (<i>der Leitlinie</i>), in patients receiving regular treatment, an annual assessment of inhibitor status should be performed. Inhibitor assay should ideally be performed after a washout period of 72 h.	n. a.	n. a.	n. z.	320/321

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
de Moerloose 2012	Table 4: Recommended screening frequency for inhibitors in patients with severe haemophilia A. Initial Screening: ▪ every five exposure days (EDs) until 20 EDs, ▪ after 21 EDs, every 10 EDs until 50 EDs, ▪ at least two times a year until 150 EDs, Follow up screening: ▪ annually thereafter, ▪ whenever clinically indicated, ▪ before and after surgery, ▪ before and after a switch of products If positive, repeat and check recovery of factor concentrate	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	Inhibitor screening is also indicated in case of surgery or switch of product. Indeed we recommend performing inhibitor testing 5-7 days prior to surgery to allow full laboratory assessment and repeat testing if necessary.	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	It is also strongly recommended that inhibitor testing is undertaken prior a switch in factor concentrate.	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	Although not clearly evidence-based, it recommended that inhibitor testing after surgery is delayed for 3-5 weeks, unless there is a clinical suspicion of inhibitor development.	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	For patients who switch concentrate, the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (UKHDCO) has recommended that an inhibitor test has to be performed at least twice in the 6 months after the switch (UKHDCO, personal communication).	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	Moreover, UKHDCO recommends that inhibitor screening for severe haemophilia patients should be performed once or twice annually and indefinitely because there appears to be a risk of inhibitor development throughout life and this risk may be increased after the age of 50.	n. a.	n. a.	n. z.	321

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
de Moerloose 2012	Physicians should be aware that in case of mild haemophilia, inhibitors may arise after treatment with clotting factor concentrate.	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	Therefore, inhibitors should be checked accordingly.	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	In the absence of specific recommendations for haemophilia B we recommend following the schedule for haemophilia A Table 4 (<i>siehe oben</i>).	n. a.	n. a.	n. z.	321
de Moerloose 2012	Bleeding				
de Moerloose 2012	Musculoskeletal bleeding is the hallmark of haemophilia; common bleeding sites include knee, ankle and elbow joints although any joint may be involved.	n. a.	n. a.	Nein	321
de Moerloose 2012	Bleeding results in joint pain, swelling and decreased range of motion; repeated bleeds give rise to permanent joint damage. Therefore, episodes of joint bleeding should be thoroughly documented Table 5 (<i>der Leitlinie</i>).	n. a.	n. a.	Nein	321
de Moerloose 2012	Bleeding pattern is the key parameter to evaluate efficacy of the treatment strategy and any changes in bleeding frequency or severity should be thoroughly investigated and treatment modified as necessary.	n. a.	n. a.	Nein	321
de Moerloose 2012	Response to treatment, as well as the number of visits to emergency services, should also be recorded along with hospitalizations.	n. a.	n. a.	Nein	321
GTH 2000	Ziele der Hämophilie-Therapie				
GTH 2000	▪ Die Verhütung der Blutungen, ▪ Die Behandlung von Blutungen, deren Komplikationen und Folgeschäden. ▪ Die Erhaltund und / oder Wiederherstellung der Gelenkfunktionen. ▪ Die Integration des Hämophilen in ein normales soziales Leben.	n. a.	n. a.	Nein	62

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
GTH 2000	Kriterien, die die Hämophilie-Therapie beeinflussen				
GTH 2000	Patientenkollektiv ▪ Alter(Kinder, Erwachsene) ▪ Vorgeschichte, ▪ Schweregrad, ▪ Hemmkörperbildung, ▪ Recovery, ▪ Halbwertszeit, ▪ Nebenwirkung der Therapie	n. a.	n. a.	Nein	62
GTH 2000	Klinische Situation ▪ Häufigkeit und Orte der Blutung, ▪ Gelenksituation (orthopädischer und radiologischer Score) ▪ Lebererkrankungen ▪ HIV-Infektion ▪ andere Begleiterkrankungen ▪ Behandlungsanlässe (z. B.Operationen)	n. a.	n. a.	Nein	62
WFH 2012	Principles of care				
WFH 2012	The primary aim of care is to prevent and treat bleeding with the deficient clotting factor.	n. a.	n. a.	n. z.	8
WFH 2012	Whenever possible, specific factor deficiency should be treated with specific factor concentrate.	n. a.	n. a.	n. z.	8
WFH 2012	During an episode of acute bleeding, an assessment should be performed to identify the site of bleeding (if not clinically obvious) and appropriate clotting factor should be administered.	n. a.	n. a.	n. z.	8
WFH 2012	Adjunctive therapies can be used to control bleeding, particularly in the absence of clotting factor concentrates, and may decrease the need for them (see 'Adjunctive management' on page 12 [der Leitlinie]).	n. a.	n. a.	n. z.	8

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Home therapy				
WFH 2012	Home therapy is ideally achieved with clotting factor concentrates or other lyophilized products that are safe, can be stored in a domestic fridge, and are reconstituted easily.	n. a.	n. a.	n. z.	13
WFH 2012	Teaching should focus on general knowledge of hemophilia; recognition of bleeds and common complications; first aid measures; dosage calculation; preparation, storage, and administration of clotting factor concentrates; aseptic techniques; performing venipuncture (or access of central venous catheter); record keeping; proper storage and disposal of needles/sharps; and handling of blood spills. A certification program is helpful.	n. a.	n. a.	n. z.	14
WFH 2012	Pain caused by joint or muscle bleeding				
WFH 2012	While clotting factor concentrates should be administered as quickly as possible to stop bleeding, additional drugs are often needed for pain control (see Table 1-5: Strategies for pain management in patients with hemophilia [der Leitlinie]).	n. a.	n. a.	n. z.	15
WFH 2012	Pain due to chronic hemophilic arthropathy				
WFH 2012	Chronic hemophilic arthropathy develops in patients who have not been adequately treated with clotting factor concentrates for joint bleeding.	n. a.	n. a.	n. z.	15
WFH 2012	Surgery and invasive procedures				
WFH 2012	Adequate laboratory support is required for reliable monitoring of clotting factor level and inhibitor testing.	n. a.	n. a.	n. z.	16
WFH 2012	Adequate quantities of clotting factor concentrates should be available for the surgery itself and to maintain adequate coverage post-operatively for the length of time required for healing and/or rehabilitation.	n. a.	n. a.	n. z.	16
WFH 2012	If clotting factor concentrates are not available, adequate blood bank support for plasma components is needed.	n. a.	n. a.	n. z.	16
WFH 2012	FVIII concentrates (Dosage / administration)				
WFH 2012	Vials of factor concentrates are available in dosages ranging from approximately 250 to 3000 units each.	n. a.	n. a.	n. z.	38

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	In the absence of an inhibitor, each unit of FVIII per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FVIII level approximately 2 IU/dl.	Level 4	n. a.	▪ Bjorkman 2001	38
WFH 2012	The half-life of FVIII is approximately 8-12 hours.	n. a.	n. a.	n. z.	38
WFH 2012	The patient's factor level should be measured 15 minutes after the infusion to verify the calculated dose.	Level 4	n. a.	▪ Bjorkman 2001	39
WFH 2012	The dose is calculated by multiplying the patient's weight in kilograms by the factor level in IU/dl desired, multiplied by 0,5. Example: 50 kg × 40 (IU/dl level desired) × 0.5 = 1,000 units of FVIII. Refer to Tables 7-1 and 7-2 for suggested factor level and duration of replacement required based on type of hemorrhage [der Leitlinie].	n. a.	n. a.	n. z.	39
WFH 2012	FVIII should be infused by slow IV injection at a rate not to exceed 3 ml per minute in adults and 100 units per minute in young children, or as specified in the product information leaflet.	Level 5	n. a.	▪ Hemophilia of Georgia 2012	39
WFH 2012	Subsequent doses should ideally be based on the half-life of FVIII and on the recovery in an individual patient for a particular product.	n. a.	n. a.	n. z.	39
WFH 2012	It is best to use the entire vial of FVIII once reconstituted, though many products have been shown to have extended stability after reconstitution.	n. a.	n. a.	n. z.	39
WFH 2012	Continuous infusion avoids peaks and troughs and is considered by some to be advantageous and more convenient. However, patients must be monitored frequently for pump failure.	Level 3	n. a.	▪ Batorova 2000 ▪ Martinowitz 2009	39
WFH 2012	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 .	n. a.	n. a.	▪ Martinowitz 1992 ▪ Mathews 2005	39
WFH 2012	Dose for continuous infusion is adjusted based on frequent factor assays and calculation of clearance. Since FVIII concentrates of very high purity are stable in IV solutions for at least 24-48 hours at room temperature with less than 10 % loss of potency, continuous infusion for a similar number of hours is possible.	n. a.	n. a.	n. z.	39

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	FIX concentrates (Dosage / administration)				
WFH 2012	Vials of FIX concentrates are available in doses ranging from approximately 250 to 2000 units each.	n. a.	n. a.	n. z.	39
WFH 2012	In absence of an inhibitor, each unit of FIX per kilogram of body weight infused intravenously will raise the plasma FIX level approximately 1 IU/dl.	Level 4	n. a.	▪ Bjorkman 2001	39
WFH 2012	The half-life is approximately 18–24 hours.	n. a.	n. a.	n. z.	39
WFH 2012	The patient's FIX level should be measured approximately 15 minutes after infusion to verify calculated doses.	Level 4	n. a.	▪ Bjorkman 2001	39
WFH 2012	Recombinant FIX (rFIX) has a lower recovery than plasma-derived products, such that each unit of FIX per kg body weight infused will raise the FIX activity by approximately 0.8 IU/dl in adults and 0.7 IU/dl in children under 15 years of age. The reason for the lower recovery of rFIX is not entirely clear.	n. a.	n. a.	▪ Poon 2002	40
WFH 2012	To calculate dosage, multiply the patient's weight in kilograms by the factor level desired. Example: 50 kg × 40 (IU/dl level desired) = 2000 units of plasma-derived FIX. For rFIX, the dosage will be 2000 ÷ 0.8 (or 2000 × 1.25) = 2500 units for adults, and 2000 ÷ 0.7 (or 2000 × 1.43) = 2860 units for children. Refer to Tables 7-1 and 7-2 for suggested factor level and duration of replacement therapy based on type of hemorrhage [der Leitlinie].	n. a.	n. a.	n. z.	40
WFH 2012	FIX concentrates should be infused by slow IV injection at a rate not to exceed a volume of 3 ml per minute in adults and 100 units per minute in young children, or as recommended in the product information leaflet.	Level 5	n. a.	▪ Hemophilia of Georgia 2012	40
WFH 2012	Purified FIX concentrates may also be administered by continuous infusion (as with FVIII concentrates).	n. a.	n. a.	n. z.	40
WFH 2012	Allergic reactions may occur with infusions of FIX concentrates in patients with anti-FIX inhibitors. In such patients, infusions may need to be covered with hydrocortisone. Changing the brand of clotting factor concentrate sometimes reduces symptoms.	n. a.	n. a.	▪ Shibata 2003	40

(Fortsetzung)

Tabelle 75: Extraktionstabelle von Empfehlungen aus Leitlinien zu sonstigen Aspekten (Fortsetzung)

Leitlinie	Empfehlung	LoE ^a	GoR ^a	Literatur ^b	Seite
WFH 2012	Choice of factor replacement therapy protocols				
WFH 2012	While enabling a completely normal life should remain the ultimate goal of factor replacement therapy, this cannot be achieved immediately in people with hemophilia in all situations.	n. a.	n. a.	n. z.	69
WFH 2012	The availability of treatment products varies significantly around the world and there will therefore always be a range of doses with which people with hemophilia are treated. Lower doses may increase as the global availability of treatment products improves incrementally over time.	n. a.	n. a.	n. z.	69
WFH 2012	Table 7-1 and Table 7-2 [der Leitlinie] present commonly followed guidelines on plasma factor peak levels and duration of replacement that reflect the different practices in countries where there is no significant resource constraint (Table 7-1) and countries where treatment products are limited (Table 7-2).	n. a.	n. a.	n. z.	70
a: Ein „n. a.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR nicht angegeben werden kann. Ein „n. z.“ bedeutet, dass der LoE bzw. der GoR zwar vorhanden ist, jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. b: Ein „Nein“ bedeutet, dass keine Literatur zur jeweiligen Empfehlung angegeben wurde. Ein „n. z.“ bedeutet, dass zur Empfehlung zwar themenrelevante Literatur im Hintergrundtext vorliegt, diese jedoch nicht eindeutig und direkt der jeweiligen Empfehlung zugeordnet werden kann. Die Referenzen befinden sich in Anhang H.1 n. a.: nicht angegeben; n. z.: nicht zuordenbar					

H.1 – Angegebene Literatur aus Leitlinienempfehlungen

1. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004; 2(6): 899-909.
2. Ahlberg A. Haemophilia in Sweden; VII: incidence, treatment and prophylaxis of arthropathy and other musculo-skeletal manifestations of haemophilia A and B. *Acta Orthop Scand Suppl* 1965; 36(Suppl 77): 3-132.
3. Aledort LM, Haschmeyer RH, Pettersson H. A longitudinal study of orthopaedic outcomes for severe factor-VIII-deficient haemophiliacs. *J Intern Med* 1994; 236(4): 391-399.
4. Arkin S, Blei F, Fetten J, Foulke R, Gilchrist GS, Heisel MA et al. Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(3): 255-259.
5. Armstrong EP, Malone DC, Krishnan S, Wessler MJ. Costs and utilization of hemophilia A and B patients with and without inhibitors. *J Med Econ* 2014; 17(11): 798-802.
6. 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(1): 81-90.
7. Aronstam A, Browne RS, Wassef M, Hamad Z. The clinical features of early bleeding into the muscles of the lower limb in severe haemophiliacs. *J Bone Joint Surg Br* 1983; 65(1): 19-23.
8. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z, Cartlidge J, McLellan D. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A. *Clin Lab Haematol* 1983; 5(2): 157-163.
9. Aronstam A, Wassef M, Choudhury DP, Turk PM, McLellan DS. Double-blind controlled trial of three dosage regimens in treatment of haemarthroses in haemophilia A. *Lancet* 1980; 1(8161): 169-171.
10. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders: experience from one centre. *Haemophilia* 2003; 9(6): 721-726.
11. Astermark J, Altisent C, Batorova A, Diniz MJ, Gringeri A, Holme PA et al. Non-genetic risk factors and the development of inhibitors in haemophilia: a comprehensive review and consensus report. *Haemophilia* 2010; 16(5): 747-766.
12. 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): 546-551.

13. Astermark J, Morado M, Rocino A, Van den Berg HM, Von Depka M, Gringeri A et al. Current European practice in immune tolerance induction therapy in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2006; 12(4): 363-371.
14. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized. *Br J Haematol* 1999; 105(4): 1109-1113.
15. Astermark J, Rocino A, Von Depka M, Van Den Berg HM, Gringeri A, Mantovani LG et al. Current use of by-passing agents in Europe in the management of acute bleeds in patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13(1): 38-45.
16. Auerswald G, Bidlingmaier C, Kurnik K. Early prophylaxis/FVIII tolerization regimen that avoids immunological danger signals is still effective in minimizing FVIII inhibitor developments in previously untreated patients: long-term follow-up and continuing experience. *Haemophilia* 2012; 18(1): e18-e20.
17. Bailer BA. Verlauf und Einflussfaktoren der Immuntoleranztherapie bei Hämophilie A Patienten mit Hemmkörperbildung [Dissertation]. Bonn: Universität; 2013. URL: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2013/3293/3293.pdf>.
18. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: results from one centre. *Haemophilia* 2005; 11(5): 463-467.
19. Batorova A, Martinowitz U. Intermittent injections vs. continuous infusion of factor VIII in haemophilia patients undergoing major surgery. *Br J Haematol* 2000; 110(3): 715-720.
20. Baudo F, De Cataldo F. Acquired hemophilia: a critical bleeding syndrome. *Haematologica* 2004; 89(1): 96-100.
21. Bayer. Kogenate Bayer 1000 I.E. Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation [online]. [Zugriff: 24.03.2015]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Bendix M, Schröder W, Wulff K, Aumann V, Barthels M, Bratanoff B et al. Genomische Diagnostik in deutschen Familien mit Hämophilie B: von der RFLP-Analyse zum Mutationsnachweis. In: Scharrer I, Schramm W (Ed). 27. Hämophilie-Symposion Hamburg 1996. Berlin: Springer; 1998. S. 340-343.
23. Berntorp E. Options for treating acute bleeds in addition to bypassing agents: extracorporeal immunoadsorption, FVIII/FIX, desmopressin and antifibrinolytics. *Haemophilia* 2006; 12(Suppl 6): 62-65.
24. Berntorp E, Archey W, Auerswald G, Federici AB, Franchini M, Knaub S et al. A systematic overview of the first pasteurised VWF/FVIII medicinal product, Haemate P/ Humate -P: history and clinical performance. *Eur J Haematol Suppl* 2008; 80(70): 3-35.

25. Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewing N, Gringeri A, Negrier C et al. Identifying non-responsive bleeding episodes in patients with haemophilia and inhibitors: a consensus definition. *Haemophilia* 2011; 17(1): e202-e210.
26. Berntorp E, Halimeh S, Gringeri A, Mathias M, Escuriola C, Perez R. Management of bleeding disorders in children. *Haemophilia* 2012; 18(Suppl 2): 15-23.
27. Beutel K, Hauch H, Rischewski J, Kordes U, Schneppenheim J, Schneppenheim R. ITI with high-dose FIX and combined immunosuppressive therapy in a patient with severe haemophilia B and inhibitor. *Hamostaseologie* 2009; 29(2): 155-157.
28. Beyer R, Ingerslev J, Sørensen B. Current practice in the management of muscle haematomas in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16(6): 926-931.
29. Björkman S, Berntorp E. Pharmacokinetics of coagulation factors: clinical relevance for patients with haemophilia. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40(11): 815-832.
30. Blanchette VS. Prophylaxis in the haemophilia population. *Haemophilia* 2010; 16(Suppl 5): 181-188.
31. Bogdanova N, Lemcke B, Markoff A, Pollmann H, Dworniczak B, Eigel A et al. Seven novel and four recurrent point mutations in the factor VIII (F8C) gene. *Hum Mutat* 2001; 18(6): 546.
32. Bogdanova N, Lemcke B, Markoff A, Pollmann H, Dworniczak B, Eigel A et al. Seven novel and four recurrent point mutations in the factor VIII (F8C) gene. *Hum Mutat* 2002; 19(1): 84.
33. Bogdanova N, Markoff A, Eisert R, Wermes C, Pollmann H, Todorova A et al. Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with mild and moderate hemophilia A. *Hum Mutat* 2007; 28(1): 54-60.
34. Bogdanova N, Markoff A, Pollmann H, Nowak-Gottl U, Eisert R, Dworniczak B et al. Prevalence of small rearrangements in the factor VIII gene F8C among patients with severe hemophilia A. *Hum Mutat* 2002; 20(3): 236-237.
35. Bogdanova N, Markoff A, Pollmann H, Nowak-Gottl U, Eisert R, Wermes C et al. Spectrum of molecular defects and mutation detection rate in patients with severe hemophilia A. *Hum Mutat* 2005; 26(3): 249-254.
36. Boos J, Pollmann H, Dominick HC. Vitamin K-dependent coagulation parameters during the first six days of life: incidence of PIVKA II in newborns. *Pediatr Hematol Oncol* 1989; 6(2): 113-119.
37. Brackmann HH, Eickhoff HJ, Oldenburg J, Hammerstein U. Long-term therapy and on-demand treatment of children and adolescents with severe haemophilia A: 12 years of experience. *Haemostasis* 1992; 22(5): 251-258.

38. Brettler DB, Forsberg AD, Levine PH, Petillo J, Lamon K, Sullivan JL. Factor VIII:C concentrate purified from plasma using monoclonal antibodies: human studies. *Blood* 1989; 73(7): 1859-1863.
39. Brooker M. Registry of clotting factor concentrates [online]. 05.2012 [Zugriff: 15.09.2014]. (Facts and Figures; Band 6). URL: <http://www1.wfh.org/publications/files/pdf-1227.pdf>.
40. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten. Berlin: BÄK; 2008.
41. Burnouf T, Radosevich M. Nanofiltration of plasma-derived biopharmaceutical products. *Haemophilia* 2003; 9(1): 24-37.
42. Bush MT, Roy N. Hemophilia emergencies. *J Emerg Nurs* 1995; 21(6): 531-538.
43. Carcao MD, Aledort L. Prophylactic factor replacement in hemophilia. *Blood Rev* 2004; 18(2): 101-113.
44. Chamberland ME. Surveillance for transfusion-transmitted viral infections in the United States. *Biologicals* 1998; 26(2): 85-88.
45. Chi C, Lee CA, Shiltagh N, Khan A, Pollard D, Kadir RA. Pregnancy in carriers of haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(1): 56-64.
46. Chin S, Williams B, Gottlieb P, Margolis-Nunno H, Ben-Hur E, Hamman J et al. Virucidal short wavelength ultraviolet light treatment of plasma and factor VIII concentrate: protection of proteins by antioxidants. *Blood* 1995; 86(11): 4331-4336.
47. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, Lusher JM. Inhibitors in factor IX deficiency a report of the ISTH-SSC international FIX inhibitor registry (1997-2006). *Haemophilia* 2009; 15(5): 1027-1031.
48. Chuansumrit A, Isarangkura P, Chantanakajornfung A, Kuhathong K, Pintadit P, Jitpraphai C et al. The efficacy and safety of lyophilized cryoprecipitate in hemophilia A. *J Med Assoc Thai* 1999; 82(Suppl 1): S69-S73.
49. Collins P, Baudo F, Huth-Kuhne A, Ingerslev J, Kessler CM, Castellano ME et al. Consensus recommendations for the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A. *BMC Res Notes* 2010; 3: 161.
50. Collins P, Faradji A, Morfini M, Enriquez MM, Schwartz L. Efficacy and safety of secondary prophylactic vs. on-demand sucrose-formulated recombinant factor VIII treatment in adults with severe hemophilia A: results from a 13-month crossover study. *J Thromb Haemost* 2010; 8(1): 83-89.
51. Collins PW. Management of acquired haemophilia A. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 1): 226-235.

52. Collins PW, Chalmers E, Hart D, Jennings I, Liesner R, Rangarajan S et al. Diagnosis and management of acquired coagulation inhibitors: a guideline from UKHCDO. *Br J Haematol* 2013; 162(6): 758-773.
53. 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). *Br J Haematol* 2013; 160(2): 153-170.
54. Creutzig U, Stahnke K, Pollmann H, Sutor A, Ritter J, Budde M et al. The problem of early death in childhood AML. *Haematol Blood Transfus* 1987; 30: 524-529.
55. De Moerloose P, Fischer K, Lambert T, Windyga J, Batorova A, Lavigne-Lissalde G et al. Recommendations for assessment, monitoring and follow-up of patients with haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(3): 319-325.
56. Di Michele DM. Immune tolerance induction in haemophilia: evidence and the way forward. *J Thromb Haemost* 2011; 9(Suppl 1): 216-225.
57. Di Minno G, Canaro M, Ironside JW, Navarro D, Perno CF, Tiede A et al. Pathogen safety of long-term treatments for bleeding disorders: (un)predictable risks and evolving threats. *Semin Thromb Hemost* 2013; 39(7): 779-793.
58. Di Paola J, Smith MP, Klamroth R, Mannucci PM, Kollmer C, Feingold J et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 2007; 13(2): 124-130.
59. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, Van der Lee JH, Geskus RB, Kamphuisen PW et al. Intensive peri-operative use of factor VIII and the Arg593: >Cys mutation are risk factors for inhibitor development in mild/moderate hemophilia A. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6): 930-937.
60. Egli JE, Brackmann HH. Die Selbstbehandlung der Hämophilie. *Dtsch Arztebl* 1972; 69: 3143-3146.
61. Ekert H, Price DA, Lane JL, Dean FL. A randomized study of factor VIII or prothrombin complex concentrate infusions in children with haemophilia and antibodies to factor VIII. *Aust N Z J Med* 1979; 9(3): 241-244.
62. El-Ekiaby M, Sayed MA, Caron C, Burnouf S, El-Sharkawy N, Goubran H et al. Solvent-detergent filtered (S/D-F) fresh frozen plasma and cryoprecipitate minipools prepared in a newly designed integral disposable processing bag system. *Transfus Med* 2010; 20(1): 48-61.
63. Erlemann R, Pollmann H, Adolph J, Peters PE. Die hämophile Osteoarthropathie unter besonderer Berücksichtigung des Ellbogengelenks. *Radiologe* 1990; 30(3): 116-123.
64. Erlemann R, Pollmann H, Reiser M, Almeida P, Peters PE. Stadieneinteilung der hämophilen Osteoarthropathie mit dem Pettersson-Score: eine Untersuchung von 40 Kindern und Jugendlichen. *Rofo* 1987; 147(5): 521-526.

65. Erlemann R, Pollmann H, Vestring T, Peters PE. MR–Tomographie der hämophilen Osteoarthropathie unter besonderer Berücksichtigung der synovialen und chondrogenen Alterationen. *Rofo* 1992; 156(3): 270-276.
66. Escuriola Ettingshausen C, Halimeh S, Kurnik K, Schobess R, Wermes C, Junker R et al. Symptomatic onset of severe hemophilia A in childhood is dependent on the presence of prothrombotic risk factors. *Thromb Haemost* 2001; 85(2): 218-220.
67. Escuriola Ettingshausen C, Kurnik K, Schobess R, Kreuz WD, Halimeh S, Pollman H et al. Catheter-related thrombosis in children with hemophilia A: evidence of a multifactorial disease. *Blood* 2002; 99(4): 1499-1500.
68. Evatt BL, Austin H, Leon G, Ruiz-Saez A, De Bosch N. Haemophilia therapy: assessing the cumulative risk of HIV exposure by cryoprecipitate. *Haemophilia* 1999; 5(5): 295-300.
69. Farrugia A. Guide for the assessment of clotting factor concentrates [online]. 2008 [Zugriff: 15.09.2014]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1271.pdf>.
70. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, Israels S, Poon MC, Demers C 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(6): 1228-1236.
71. Fernandez-Palazzi F, Hernandez SR, De Bosch NB, De Saez AR. Hematomas within the iliopsoas muscles in hemophilic patients: the Latin American experience. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 328: 19-24.
72. Fischer K, Van den Berg M. Prophylaxis for severe haemophilia: clinical and economical issues. *Haemophilia* 2003; 9(4): 376-381.
73. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, De Kleijn P et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia. *Blood* 2002; 99(7): 2337-2341.
74. Fischer K, Van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Prejs R, Grobbee DE et al. Changes in treatment strategies for severe haemophilia over the last 3 decades: effects on clotting factor consumption and arthropathy. *Haemophilia* 2001; 7(5): 446-452.
75. Fischer K, Van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G et al. Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 2002; 8(6): 745-752.
76. Fischer K, Van der Bom JG, Prejs R, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Grobbee DE et al. Discontinuation of prophylactic therapy in severe haemophilia: incidence and effects on outcome. *Haemophilia* 2001; 7(6): 544-550.
77. Freedman J, Rand ML, Russell O, Davis C, Cheatley PL, Blanchette V et al. Immunoabsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII. *Transfusion* 2003; 43(11): 1508-1513.

78. Fromme A, Dreeskamp K, Pollmann H, Mooren FC, Thorwesten L, Völker K. Aspekte des Bewegungs- und Sportverhaltens von Hämophilie-Patienten. *Dtsch Z Sportmed* 2001; 52(7-8): S66.
79. Fromme A, Dreeskamp K, Pollmann H, Thorwesten L, Mooren FC, Volker K. Participation in sports and physical activity of haemophilia patients. *Haemophilia* 2007; 13(3): 323-327.
80. Geisen C, Sittinger K, Spohn G, Dimichele DM, Haubelt H, Heisteringer M et al. Seven novel missense mutations in the vitamin K epoxide reductase complex subunit 1 (VKORC1) cause hereditary coumarin resistance. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): P-M-506.
81. Ghosh K, Jijina F, Mohanty D. Haematuria and urolithiasis in patients with haemophilia. *Eur J Haematol* 2003; 70(6): 410-412.
82. Giangrande P, Seitz R, Behr-Gross ME, Berger K, Hilger A, Klein H et al. Kreuth III: European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates. *Haemophilia* 2014; 20(3): 322-325.
83. Giangrande PL. Blood products for hemophilia: past, present and future. *BioDrugs* 2004; 18(4): 225-234.
84. Gouw SC, Van der Bom JG, Van den Berg HM. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood* 2007; 109(11): 4648-4654.
85. Gringeri A, Lundin B, Von Mackensen S, Mantovani L, Mannucci PM. Primary and secondary prophylaxis in children with haemophilia A reduces bleeding frequency and arthropathy development compared to on-demand treatment: a 10-year, randomized, clinical trial. *J Thromb Haemost* 2009; 7(Suppl 2): 114-115.
86. 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.
87. Gringeri A, Mannucci PM. Italian guidelines for the diagnosis and treatment of patients with haemophilia and inhibitors. *Haemophilia* 2005; 11(6): 611-619.
88. Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, Navickis RJ. Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis: a meta-analysis. *Haemophilia* 2003; 9(3): 251-260.
89. Guillet B, Kriaa F, Huysse MG, Proulle V, George C, Tchernia G et al. Protein A sepharose immunoabsorption: immunological and haemostatic effects in two cases of acquired haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 114(4): 837-844.
90. Guthrie TH Jr, Sacra JC. Emergency care of the hemophiliac patient. *Ann Emerg Med* 1980; 9(9): 476-479.

91. Halimeh S, Bidlingmaier C, Heller C, Gutsche S, Holzhauer S, Kenet G et al. Risk factors for high-titer inhibitor development in children with hemophilia A: results of a cohort study. *Biomed Res Int* 2013; 2013: 901975.
92. Halimeh S, Richter H, Ringkamp H, Pollmann H. Hemoglobin (Hb) and mean corpuscular hemoglobin (MCH) in childhood patients with severe hemophilia A. 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung; 24.-27.02.1999; Mannheim, Deutschland. Mannheim.
93. Halimeh S, Rott H, Kappert G. Hämophiliebehandlung als ganzheitliches Konzept der Patientenversorgung: das Duisburger Modell. *Hamostaseologie* 2012; 32(Suppl 1): S25-S28.
94. Halimeh S, Rott H, Kappert G, Rosenthal M, Kindermann C. Physiotherapy is an important element of the modern haemophilia treatment. *Haemophilia* 2013; 19(Suppl 2): 10-82.
95. Hampton KK, Preston FE, Lowe GD, Walker ID, Sampson B. Reduced coagulation activation following infusion of a highly purified factor IX concentrate compared to a prothrombin complex concentrate. *Br J Haematol* 1993; 84(2): 279-284.
96. Hay CR. Factor VIII inhibitors in mild and moderate-severity haemophilia A. *Haemophilia* 1998; 4(4): 558-563.
97. Hay CR. Prophylaxis in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 2): 10-15.
98. Hay CR, Baglin TP, Collins PW, Hill FG, Keeling DM. The diagnosis and management of factor VIII and IX inhibitors: a guideline from the UK Haemophilia Centre Doctors' Organization (UKHCDO). *Br J Haematol* 2000; 111(1): 78-90.
99. 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(6): 591-605.
100. Hay CR, Negrier C, Ludlam CA. The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study. *Thromb Haemost* 1997; 78(6): 1463-1467.
101. Hemophilia of Georgia. Protocols for the treatment of hemophilia and von Willebrand disease [online]. 02.2015 [Zugriff: 12.03.2015]. URL: http://www.hog.org/docLib/20150224_ProtocolsfortheTreatmentofHemophiliaandvonWillebrandDisease22315.pdf.
102. Hermans C, De Moerloose P, Fischer K, Holstein K, Klamroth R, Lambert T et al. Management of acute haemarthrosis in haemophilia A without inhibitors: literature review, European survey and recommendations. *Haemophilia* 2011; 17(3): 383-392.

103. Herrmann F, Wulff K, Arlt M, Barthels M, Batorova A, Boadas A et al. Klinische Manifestation bei congenitalem Faktor-X-Mangel: Update des Greifswald-Registers Faktor-X-Mangel. In: Herrmann FH (Ed). Haemophilia and rare bleeding disorders: molecular genetics, molecular pathology and clinical manifestation. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2008. S. 138-155.
104. Herrmann F, Wulff K, Auerswald G, Astermark J, Aumann V, Batorova A et al. Klinische Manifestation bei congenitalem Faktor VII Mangel: Update des Greifswald-Registers Faktor-VII-Mangel. In: Herrmann FH (Ed). Haemophilia and rare bleeding disorders: molecular genetics, molecular pathology and clinical manifestation. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2008. S. 27-50.
105. Herrmann F, Wulff K, Lopaciuk S, Pollman H. Greifswald registry of factor X congenital deficiency: two novel factor X gene mutations in severe FX deficiency; Gly222Asp and Ser379Lys. In: Herrmann FH (Ed). Gene diagnosis of inherited bleeding disorders. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2002. S. 182-192.
106. Herrmann F, Wulff K, Lopaciuk S, Pollmann H. Gly222Asp and Ser379Lys: novel factor X gene mutations in severe FX deficiency; Greifswald registry of factor X congenital deficiency. In: Scharrer I, Schramm W (Ed). 32nd Hemophilia Symposium Hamburg 2001. Berlin: Springer; 2003. S. 49-57. URL: http://rd.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-642-18150-4_7.
107. Herrmann FH, Auerswald G, Ruiz-Saez A, Navarrete M, Pollmann H, Lopaciuk S et al. Factor X deficiency: clinical manifestation of 102 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 10 gene. Haemophilia 2006; 12(5): 479-489.
108. Herrmann FH, Wulff K, Auburger K, Aumann V, Bergmann F, Bergmann K et al. Molecular biology and clinical manifestation of hereditary factor VII deficiency. Semin Thromb Hemost 2000; 26(4): 393-400.
109. Herrmann FH, Wulff K, Auerswald G, Schulman S, Astermark J, Batorova A et al. Factor VII deficiency: clinical manifestation of 717 subjects from Europe and Latin America with mutations in the factor 7 gene. Haemophilia 2009; 15(1): 267-280.
110. Hirschman RJ, Itscoitz SB, Shulman NR. Prophylactic treatment of factor VIII deficiency. Blood 1970; 35(2): 189-194.
111. Hornick V. Prophylaxe beim von Willebrand-Syndrom Typ 3 [Dissertation]. Bonn: Universität; 2013. URL: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2013/3154/3154.pdf>.
112. Huth-Kühne A, Baudo F, Collins P, Ingerslev J, Kessler CM, Lévesque H et al. International recommendations on the diagnosis and treatment of patients with acquired hemophilia A. Haematologica 2009; 94(4): 566-575.

113. Iorio A, Halimeh S, Holzhauer S, Goldenberg N, Marchesini E, Marcucci M et al. Rate of inhibitor development in previously untreated hemophilia A patients treated with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2010; 8(6): 1256-1265.
114. Iorio A, Marchesini E, Marcucci M, Stobart K, Chan AK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (9): CD003429.
115. Ivaskевичius V, Biswas A, Thomas A, Lyonga S, Rott H, Halimeh S et al. A common F13A1 intron 1 variant IVS1+12(A) is associated with mild FXIII deficiency in Caucasian population. *Ann Hematol* 2013; 92(7): 975-979.
116. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Dietrich JE, Edlund M, Federici AB et al. Evaluation and management of acute menorrhagia in women with and without underlying bleeding disorders: consensus from an international expert panel. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011; 158(2): 124-134.
117. James AH, Kouides PA, Abdul-Kadir R, Edlund M, Federici AB, Halimeh S et al. Von Willebrand disease and other bleeding disorders in women: consensus on diagnosis and management from an international expert panel. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 201(1): 12.e1-12.e8.
118. Kane MJ, Silverman LR, Rand JH, Paciucci PA, Holland JF. Myonecrosis as a complication of the use of epsilon amino-caproic acid: a case report and review of the literature. *Am J Med* 1988; 85(6): 861-863.
119. Kasper CK. Products for clotting factor replacement in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(5): 507-512.
120. Kasper CK, Dietrich SL, Rapaport SI. Hemophilia prophylaxis with factor VIII concentrate. *Arch Intern Med* 1970; 125(6): 1004-1009.
121. Kaufman RJ, Powell JS. Molecular approaches for improved clotting factors for hemophilia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2013; 2013(1): 30-36.
122. Kavakli K, Aydogdu S, Taner M, Duman Y, Balkan C, Karapinar DY et al. Radioisotope synovectomy with rhenium186 in haemophilic synovitis for elbows, ankles and shoulders. *Haemophilia* 2008; 14(3): 518-523.
123. Kavakli K, Makris M, Zulfikar B, Erhardtsen E, Abrams ZS, Kenet G. Home treatment of haemarthroses using a single dose regimen of recombinant activated factor VII in patients with haemophilia and inhibitors: a multi-centre, randomised, double-blind, cross-over trial. *Thromb Haemost* 2006; 95(4): 600-605.
124. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders: a United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. *Haemophilia* 2008; 14(4): 671-684.

125. Kellinghaus C, Wibbeke B, Evers S, Reichelt D, Pollmann H, Husstedt IW. Neurophysiological abnormalities in HIV-infected long term survivors. *Eur J Med Res* 2006; 11(6): 245-249.
126. Kempton CL, Soucie JM, Miller CH, Hooper C, Escobar MA, Cohen AJ et al. In non-severe hemophilia A the risk of inhibitor after intensive factor treatment is greater in older patients: a case-control study. *J Thromb Haemost* 2010; 8(10): 2224-2231.
127. Kenet G, Lubetsky A, Luboshitz J, Martinowitz U. A new approach to treatment of bleeding episodes in young hemophilia patients: a single bolus megadose of recombinant activated factor VII (NovoSeven). *J Thromb Haemost* 2003; 1(3): 450-455.
128. Khawaji M, Astermark J, Berntorp E. Lifelong prophylaxis in a large cohort of adult patients with severe haemophilia: a beneficial effect on orthopaedic outcome and quality of life. *Eur J Haematol* 2012; 88(4): 329-335.
129. Kim HC, McMillan CW, White GC, Bergman GE, Horton MW, Saidi P. Purified factor IX using monoclonal immunoaffinity technique: clinical trials in hemophilia B and comparison to prothrombin complex concentrates. *Blood* 1992; 79(3): 568-575.
130. Klamroth R, Orlovic M, Gottstein S, Siegmund B, Pollmann H. Reduced factor concentrate consumption during treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia. 2010.
131. Klamroth R, Pollmann H, Hermans C, Faradji A, Yarlus AS, Epstein JD et al. The relative burden of haemophilia A and the impact of target joint development on health-related quality of life: results from the ADVATE Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) study. *Haemophilia* 2011; 17(3): 412-421.
132. Klamroth R, Siegmund B, Orlovic M, Gottstein S, Pollmann H. Reduced factor concentrate consumption during treatment of chronic hepatitis C in patients with haemophilia. *Hamostaseologie* 2011; 31(Suppl 1): S-A4.
133. Konkle B, Friedrich U, Abrams Z. Secondary prophylactic treatment with rFVIIA in patients with haemophilia A or B and inhibitors with high requirements for on-demand treatment. *Haemophilia* 2006; 12 (Suppl 2): PO 363.
134. Kotitschke R, Kloft M, Elödi S, Pollmann H. Haemophilia A patients (previously treated, n > 50) without inhibitors, treated for 12 to 42 months with Haemoctin SDH (pd FVIII, double virus inactivated). 43. Jahrestagung der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung; 24.-27.02.1999; Mannheim, Deutschland.
135. Kouides PA, Fogarty PF. How do we treat: upper gastrointestinal bleeding in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16(2): 360-362.
136. Krämer EL. Retrospektive Studie zu den Auswirkungen der Langzeitprophylaxe mit Faktor VIII-Konzentrat bei Patienten mit schwerer Hämophilie A auf den Gelenkstatus von Kniegelenk, oberen Sprunggelenk und Ellenbogengelenk. Bonn: Universität; 2013. URL: <http://hss.ulb.uni-bonn.de/2013/3204/3204.pdf>.

137. Kulkarni R, Lusher J. Perinatal management of newborns with haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112(2): 264-274.
138. Kurnik K, Auerswald G, Kreuz W. Inhibitors and prophylaxis in paediatric haemophilia patients: focus on the German experience. *Thromb Res* 2013; 134(Suppl 1): S27-S32.
139. Kurnik K, Bidlingmaier C, Engl W, Chehadeh H, Reipert B, Auerswald G. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce FVIII inhibitor development. *Haemophilia* 2010; 16(2): 256-262.
140. Lee C. The use of recombinant factor VIII products in previously treated patients with hemophilia A: pharmacokinetics, efficacy, safety, and inhibitor development. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(3): 241-246.
141. Lee VN, Srivastava A, Nithyananth M, Kumar P, Cherian VM, Viswabandya A et al. Fracture neck of femur in haemophilia A: experience from a cohort of 11 patients from a tertiary centre in India. *Haemophilia* 2007; 13(4): 391-394.
142. Leissinger C, Josephson CD, Granger S, Konkle BA, Kruse-Jarres R, Ragni MV et al. Rituximab for treatment of inhibitors in haemophilia A: a phase II study. *Thromb Haemost* 2014; 112(3): 445-458.
143. Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 1996; 92(4): 973-978.
144. Lippi G, Franchini M. Pathogenesis of venous thromboembolism: when the cup runneth over. *Semin Thromb Hemost* 2008; 34(8): 747-761.
145. Ljung RC. Intracranial haemorrhage in haemophilia A and B. *Br J Haematol* 2008; 140(4): 378-384.
146. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, Pettersson H. Haemophilia prophylaxis in young patients: a long-term follow-up. *J Intern Med* 1997; 241(5): 395-400.
147. Luchtman-Jones L, Valentino LA, Manno C. Considerations in the evaluation of haemophilia patients for short-term prophylactic therapy: a paediatric and adult case study. *Haemophilia* 2006; 12(1): 82-86.
148. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, Bedrosian CL. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2003; 9(1): 38-49.
149. Lusher JM, Roberts HR, Davignon G, Joist JH, Smith H, Shapiro A et al. A randomized, double-blind comparison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous haemorrhages in persons with haemophilia A and B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 1998; 4(6): 790-798.
150. Makris M, Kasper C. The World Federation of Hemophilia guideline on management of haemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): 1.

151. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 2007; 357(6): 535-544.
152. 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.
153. 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* 2013; 11(6): 1119-1127". *J Thromb Haemost* 2014; 12(1): 119-122.
154. Mannucci PM. Hemostatic drugs. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 245-253.
155. Martinowitz U, Luboshitz J, Bashari D, Ravid B, Gorina E, Regan L et al. Stability, efficacy, and safety of continuously infused sucrose-formulated recombinant factor VIII (rFVIII-FS) during surgery in patients with severe haemophilia. *Haemophilia* 2009; 15(3): 676-685.
156. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, Horozowski H, Heim M, Varon D. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A. *Br J Haematol* 1992; 82(4): 729-734.
157. Mathews V, Viswabandya A, Baidya S, George B, Nair S, Chandy M et al. Surgery for hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(5): 538-543.
158. McMillan CW, Shapiro SS, Whitehurst D, Hoyer LW, Rao AV, Lazerson J. The natural history of factor VIII:C inhibitors in patients with hemophilia A: a national cooperative study; II. Observations on the initial development of factor VIII:C inhibitors. *Blood* 1988; 71(2): 344-348.
159. Mittal R, Spero JA, Lewis JH, Taylor F, Ragni MV, Bontempo FA et al. Patterns of gastrointestinal hemorrhage in hemophilia. *Gastroenterology* 1985; 88(2): 515-522.
160. Möller-Morlang K, Tavassoli K, Eigel A, Pollmann H, Horst J. Mutational-screening in the factor VIII gene resulting in the identification of three novel mutations, one of which is a donor splice mutation. *Hum Mutat* 1999; 13(6): 504.
161. Mondorf W, Kalnins W, Klamroth R. Patient-reported outcomes of 182 adults with severe haemophilia in Germany comparing prophylactic vs. on-demand replacement therapy. *Haemophilia* 2013; 19(4): 558-563.
162. Mondorf W, Pollmann H. Final results of a feasibility study on an electronic monitoring system in hemophilia care. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): P-T-143.

163. Mondorf W, Siegmund B, Mahnel R, Richter H, Westfeld M, Galler A et al. Haemoassist: a hand-held electronic patient diary for haemophilia home care. *Haemophilia* 2009; 15(2): 464-472.
164. Morfini M, Haya S, Tagariello G, Pollmann H, Quintana M, Siegmund B et al. European study on orthopaedic status of haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13(5): 606-612.
165. Morfini M, Mannucci PM, Mariani G, Panicucci F, Petrucci F, Baicchi U et al. Evaluation of prophylactic replacement therapy in haemophilia B. *Scand J Haematol* 1976; 16(1): 41-47.
166. Mortazavi SM, Heidari P. Retrograde intramedullary nailing of supracondylar femoral fractures in haemophilic patients. *Haemophilia* 2008; 14(3): 661-664.
167. Nakar C, Cooper DL, DiMichele D. Recombinant activated factor VII safety and efficacy in the treatment of cranial haemorrhage in patients with congenital haemophilia with inhibitors: an analysis of the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry (2004-2008). *Haemophilia* 2010; 16(4): 625-631.
168. Nemes L, Pollmann H, Becker T. Interim data on long-term efficacy, safety and tolerability of a plasma-derived factor VIII concentrate in 109 patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* 2012; 18(4): 496-502.
169. Nilsson IM, Berntorp E, Lofqvist T, Pettersson H. Twenty-five years' experience of prophylactic treatment in severe haemophilia A and B. *J Intern Med* 1992; 232(1): 25-32.
170. Nilsson IM, Blomback M, Ahlberg A. Our experience in Sweden with prophylaxis on haemophilia. *Bibl Haematol* 1970; 34: 111-124.
171. Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65(2): 129-135.
172. Nowak-Göttl U, Debus O, Findeisen M, Kassenböhmer R, Koch HG, Pollmann H et al. Lipoprotein (a): its role in childhood thromboembolism. *Pediatrics* 1997; 99(6): E11.
173. Nowak-Göttl U, Escuriola C, Kurnik K, Schobess R, Horneff S, Kosch A et al. Haemophilia and thrombophilia: what do we learn about combined inheritance of both genetic variations? *Hamostaseologie* 2003; 23(1): 36-40.
174. Oldenburg J, Schwaab R, Brackmann HH. Induction of immune tolerance in haemophilia A inhibitor patients by the 'Bonn Protocol': predictive parameter for therapy duration and outcome. *Vox Sang* 1999; 77(Suppl 1): 49-54.
175. Oldenburg J, Zimmermann R, Katsarou O, Theodossiades G, Zanon E, Niemann B et al. Controlled, cross-sectional MRI evaluation of joint status in severe haemophilia A patients treated with prophylaxis vs. on demand. *Haemophilia* 2015; 21(2): 171-179.
176. O'Mahony B. The Dublin Consensus Statement 2012 on optimised supply of plasma-derived medicinal products. *Blood Transfus* 2013; 11(4): 623-626.

177. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, Murphy M, Thomas D, Yates S et al. Guidelines for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate and cryosupernatant. *Br J Haematol* 2004; 126(1): 11-28.
178. Pavlova A, Brondke H, Musebeck J, Pollmann H, Srivastava A, Oldenburg J. Molecular mechanisms underlying hemophilia A phenotype in seven females. *J Thromb Haemost* 2009; 7(6): 976-982.
179. Petrini P. What factors should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? *Haemophilia* 2001; 7(1): 99-102.
180. Petrini P, Lindvall N, Egberg N, Blomback M. Prophylaxis with factor concentrates in preventing hemophilic arthropathy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991; 13(3): 280-287.
181. Petrini P, Seuser A. Haemophilia care in adolescents: compliance and lifestyle issues. *Haemophilia* 2009; 15(Suppl 1): 15-19.
182. Peyvandi F, Di Michele D, Bolton-Maggs PH, Lee CA, Tripodi A, Srivastava A et al. Classification of rare bleeding disorders (RBDs) based on the association between coagulant factor activity and clinical bleeding severity. *J Thromb Haemost* 2012; 10(9): 1938-1943.
183. Peyvandi F, Palla R, Menegatti M, Siboni SM, Halimeh S, Faeser B et al. Coagulation factor activity and clinical bleeding severity in rare bleeding disorders: results from the European Network of Rare Bleeding Disorders. *J Thromb Haemost* 2012; 10(4): 615-621.
184. Philpott JF, Houghton K, Luke A. Physical activity recommendations for children with specific chronic health conditions: juvenile idiopathic arthritis, hemophilia, asthma, and cystic fibrosis. *Clin J Sport Med* 2010; 20(3): 167-172.
185. Plug I, Van der Bom JG, Peters M, Mauser-Bunschoten EP, De Goede-Bolder A, Heijnen L et al. Thirty years of hemophilia treatment in the Netherlands, 1972-2001. *Blood* 2004; 104(12): 3494-3500.
186. Pollmann H. The frequency of joint bleeding episodes as a leading parameter to adjust replacement therapy in haemophilia. In: Mannucci PM (Ed). *Replacement therapy in haemophilia: problems and solutions; [proceedings of a symposium, held in] Lisbon, Portugal, November 3-4, 1988*. Patcham: Medi-Fax International; 1988. S. 45-49.
187. Pollmann H. Derzeitiger Stand der Virussicherheit von virusinaktivierten Faktor-VIII- und -IX-Konzentraten in der Hämophiliebehandlung. *Infusionsther Transfusionsmed* 1994; 21(Suppl 1): 80-83.
188. Pollmann H. Warum bluten Bluter? *Internist (Berl)* 1998; 39(1): 91.
189. Pollmann H. Seven years pharmacovigilance evaluation with Refacto: inhibitor development in previously treated and untreated hemophilia A patients. *J Thromb Haemost* 2007; 5(2): P-W-123.
190. Pollmann H, Aledort L. Albumin-free formulated recombinant factor VIII preparations: how big a step forward? *Thromb Haemost* 1999; 82(4): 1370-1371.

191. Pollmann H, Eberl W, Bendix M, Wendisch J, Kreuz W, Barthels M et al. Genomische Diagnostik in deutschen Familien mit Hämophilie B: von der RFLP-Analyse zum Mutationsnachweis. In: Scharrer I, Schramm WH (Ed). 27. Hämophilie-Symposium Hamburg 1996. Berlin: Springer; 1998. S. 340-343.
192. Pollmann H, Externest D, Ganser A, Eifrig B, Kreuz W, Lenk H et al. Efficacy, safety and tolerability of recombinant factor VIII (REFACTO) in patients with haemophilia A: interim data from a postmarketing surveillance study in Germany and Austria. *Haemophilia* 2007; 13(2): 131-143.
193. Pollmann H, Jürgens H. Transmission of hepatitis in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 340(8822): 793.
194. Pollmann H, Klamroth R, Vidovic N, Kriukov AY, Epstein J, Abraham I et al. Prophylaxis and quality of life in patients with hemophilia A during routine treatment with ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] in Germany: a subgroup analysis of the ADVATE PASS post-approval, non-interventional study. *Ann Hematol* 2013; 92(5): 689-698.
195. Pollmann H, Richter H. Status of infection in young hemophilia patients in Münster. *Semin Thromb Hemost* 2002; 28(Suppl 1): 47-50.
196. Pollmann H, Richter H. Results of a five-year clinical study with a B-domain deleted FVIII concentrate (rFVIII-SQ). In: Scharrer I, Schramm W (Ed). 31st Hemophilia Symposium Hamburg 2000. Berlin: Springer; 2002. S. 186-196.
197. Pollmann H, Richter H, Jürgens H. Platelet dysfunction as the cause of spontaneous bleeding in two haemophilic patients taking HIV protease inhibitors. *Thromb Haemost* 1998; 79(6): 1213-1214.
198. Pollmann H, Richter H, Ringkamp H, Jürgens H. When are children diagnosed as having severe haemophilia and when do they start to bleed? A 10-year single-centre PUP study. *Eur J Pediatr* 1999; 158(Suppl 3): S166-S170.
199. Pollmann H, Richter H, Siegmund B. Comparative effectiveness of plasma-derived and recombinant FVIII concentrates in the on-demand and prophylactic treatment of patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(5): 676-678.
200. Pollmann H, Siegmund B, Richter H. Schwere Hämophilie A: wann werden Kinder diagnostiziert, wann beginnen sie zu bluten? Aktualisierung nach 10 Jahren. *Hamostaseologie* 2010; 30(Suppl 1): S112-S114.
201. Poon MC, Lillicrap D, Hensman C, Card R, Scully MF. Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: a Canadian post-licensure surveillance study. *Thromb Haemost* 2002; 87(3): 431-435.
202. Querol F, Aznar JA, Haya S, Cid A. Orthoses in haemophilia. *Haemophilia* 2002; 8(3): 407-412.

203. Quon DV, Konkle BA. How we treat: haematuria in adults with haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16(4): 683-685.
204. Rabiner SF, Telfer MC. Home transfusion for patients with hemophilia A. *N Engl J Med* 1970; 283(19): 1011-1015.
205. Railton GT, Aronstam A. Early bleeding into upper limb muscles in severe haemophilia: clinical features and treatment. *J Bone Joint Surg Br* 1987; 69(1): 100-102.
206. Ramsay DM, Parker AC. A trial of prophylactic replacement therapy in haemophilia and Christmas disease. *J Clin Pathol* 1973; 26(4): 243-247.
207. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 2011; 17(3): 494-499.
208. Richards M, Williams M, Chalmers E, Liesner R, Collins P, Vidler V et al. A United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology: guideline on the use of prophylactic factor VIII concentrate in children and adults with severe haemophilia A. *Br J Haematol* 2010; 149(4): 498-507.
209. Ritter J, Pauly T, Pollmann H. Salmonellen Osteoarthritis bei Hämophilie A. *Monatsschr Kinderheilkd* 1986; 134(9): 701-702.
210. Rizza CR, Matthews JM. Management of the haemophilic child. *Arch Dis Child* 1972; 47(253): 451-462.
211. Robinson PM, Tittley P, Smiley RK. Prophylactic therapy in classical hemophilia: a preliminary report. *Can Med Assoc J* 1967; 97(11): 559-561.
212. Rodriguez-Merchan EC. Bone fractures in the haemophilic patient. *Haemophilia* 2002; 8(2): 104-111.
213. Rodriguez-Merchan EC. Musculoskeletal complications of hemophilia. *HSS J* 2010; 6(1): 37-42.
214. Rodriguez-Merchan EC. Aspects of current management: orthopaedic surgery in haemophilia. *Haemophilia* 2012; 18(1): 8-16.
215. Rossi R, Albrecht O, Pollmann H, Jorch G, Harms E. Effect of a reduced vitamin K supplementation on prothrombin time in prematures and high-risk neonates. *Acta Paediatr* 1996; 85(6): 747-749.
216. Royal S, Schramm W, Berntorp E, Giangrande P, Gringeri A, Ludlam C et al. Quality-of-life differences between prophylactic and on-demand factor replacement therapy in European haemophilia patients. *Haemophilia* 2002; 8(1): 44-50.

217. Ruiz-Saez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F et al. Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 2005; 11(6): 583-588.
218. Sahu S, Raipancholia R, Pardiwalla FK, Pathare AV. Hemostasis in acquired hemophilia: role of intracavitary instillation of EACA. *J Postgrad Med* 1996; 42(3): 88-90.
219. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, Mancuso G, Scaraggi F, Mannucci PM. A prospective randomized trial of high and standard dosages of recombinant factor VIIa for treatment of hemarthroses in hemophiliacs with inhibitors. *J Thromb Haemost* 2006; 4(2): 367-371.
220. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, Tagariello G, Baudo F, Bauer KA et al. Markers of hypercoagulability in patients with hemophilia B given repeated, large doses of factor IX concentrates during and after surgery. *Thromb Haemost* 1994; 71(6): 737-740.
221. Sborov DW, Rodgers GM. How I manage patients with acquired haemophilia A. *Br J Haematol* 2013; 161(2): 157-165.
222. Schild FJ, Mauser-Bunschoten EP, Verbout AJ, Van Rinsum AC, Roosendaal G. Total knee arthroplasty in hemophilic arthropathy: efficiency of clotting factor usage in multijoint procedures. *J Thromb Haemost* 2009; 7(10): 1741-1743.
223. Schimpf K. Therapie der Hämophilien. *Haemostaseologie* 1994; 14: 44-54.
224. Schimpf K, Fischer B, Rothmann P. Hemophilia A prophylaxis with factor VIII concentrate in a home-treatment program: a controlled study. *Scand J Haematol Suppl* 1977; 30: 79-80.
225. Schmoldt D, Siegmund B, Pollmann H, Mondorf W, Rösch A. „Smart medication“: eine telemetrische Smartphone-Applikation für die ärztlich kontrollierte Heimselbstbehandlung in der Hämophilietherapie. In: Duesberg F (Ed). *E-Health 2012: Informationstechnologien und Telematik im Gesundheitswesen*. Solingen: Medical Future Verlag; 2011. S. 324-329.
226. Schmoldt D, Siegmund B, Pollmann H, Mondorf W, Rösch A. Smart medication: eine plattformunabhängige telemetrische Applikation für das Monitoring von Hämophiliepatienten in der Heimselbstbehandlung. In: Duesberg F (Ed). *E-Health 2013: Informationstechnologien und Telematik im Gesundheitswesen*. Solingen: Medical Future Verlag; 2012. S. 261-265.
227. Schramm W. Deutsche Hämophiliegesellschaft (DHG) - Ärztlicher Beirat: Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Hamostaseologie* 1994; 14(2): 81-83.
228. Schramm W. Blood safety in the European Community: an initiative for optimal use [online]. [Zugriff: 24.03.2015]. URL: <http://www.pei.de/SharedDocs/veranstaltungen-events/1999/1999-05-20-blood-safety-en.html>.

229. Schramm W, Scharrer I. Konsensus Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung in Deutschland. *Hämophilieblätter* 2000; 34: 62-65.
230. Schröder W, Naumann B, Pollmann H, Herrmann FH. Molekulare Charakterisierung der neuen FX- Mutation IVS7-1G>A. *Hamostaseologie* 2008; 28(Suppl 1): 103.
231. Schröder W, Wulff K, Naumann B, Pollmann H, Herrmann F. Schwere intrakraniale Blutungen bei zwei Brüdern mit FX-Mangel: Charakterisierung einer homozygoten Acceptor splice site Mutation im FX-Gen. In: Herrmann FH (Ed). *Haemophilia and rare bleeding disorders: molecular genetics, molecular pathology and clinical manifestation*. Lengerich: Pabst Science Publishers; 2008. S. 156-164.
232. Seuser A, Boehm P, Kurme A, Schumpe G, Kurnik K. Orthopaedic issues in sports for persons with haemophilia. *Haemophilia* 2007; 13(Suppl 2): 47-52.
233. Shanbrom E, Thelin GM. Experimental prophylaxis of severe hemophilia with a factor VIII concentrate. *JAMA* 1969; 208(10): 1835-1856.
234. Shapiro AD, Gilchrist GS, Hoots WK, Cooper HA, Gastineau DA. Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 773-778.
235. Shibata M, Shima M, Misu H, Okimoto Y, Giddings JC, Yoshioka A. Management of haemophilia B inhibitor patients with anaphylactic reactions to FIX concentrates. *Haemophilia* 2003; 9(3): 269-271.
236. Siegmund B, Mondorf W, Klamroth R, Westfeld M, Tuischer J, Pollmann H. Das Haemoassist-System: ein mobiles, elektronisches Therapietagebuch zur Verbesserung der Patientenführung und Therapieoptimierung in der Hämophilie. In: Duesberg F (Ed). *E-Health 2010: Informationstechnologien und Telematik im Gesundheitswesen*. Solingen: Medical Future Verlag; 2009. S. 226-229.
237. Siegmund B, Mondorf W, Pollmann H. Anwendungsbeobachtungen: Stellungnahme des BDDH e.V. *Hamostaseologie* 2011; 3: 210-212.
238. Siegmund B, Pollmann H. Desmopressin parenteral bei VWD1, VWD 2A und Thrombozytopathie: biologische und klinische Ansprechbarkeit. *Hamostaseologie* 2011; 31(Suppl 1): S29-S33.
239. Siegmund B, Pollmann H. Outcome of daily low dose Prophylaxis in Hemophilia A Therapy [unveröffentlicht]. 2014.
240. Siegmund B, Pollmann H, Mondorf W. Der Begriff "Behandler" sollte vermieden werden! Kommentar zum Sprachgebrauch. *Hamostaseologie* 2011; 3: 211.
241. Siegmund B, Pollmann H, Richter H, Orlovic M, Gottstein S, Klamroth R. Inhibitorentwicklung bei FVIII-Präparaten in vorbehandelten Patienten mit Hämophilie A: eine retrospektive Datenerhebung. *Hamostaseologie* 2010; 30(Suppl 1): S37-S39.

242. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Effectiveness of DDAVP (Minirin Parenteral) in subjects with Von Willebrand disease (VWD) Type 1 and 2A. 41. Hamburger Hämophilie Symposium; 12.-13.11. 2010; Hamburg; Deutschland.
243. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Prophylactic treatment with FEIBA of a haemophilia A patient with inhibitor: what are the costs, what are the benefits? *Haemophilia* 2005; 11(6): 638-641.
244. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Need for prophylactic treatment in adult haemophilia A patients. *Transfus Med Hemother* 2009; 36(4): 283-288.
245. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Prophylaxe in der Hämophilie-B-Therapie: Reduktion der Blutungsfrequenz und FIX-Verbrauch. *Hamostaseologie* 2010; 30(Suppl 1): S35-S38.
246. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. Hämophilie-A-Therapie bei Erwachsenen: Situationsbericht aus einem Hämophilie-Behandlungszentrum. *Hamostaseologie* 2010; 30(Suppl 1): S32-S34.
247. Singleton T, Kruse-Jarres R, Leissinger C. Emergency department care for patients with hemophilia and von Willebrand disease. *J Emerg Med* 2010; 39(2): 158-165.
248. Sjamsoedin LJ, Heijnen L, Mauser-Bunschoten EP, Van Geijlswijk JL, Van Houwelingen H, Van Asten P et al. The effect of activated prothrombin-complex concentrate (FEIBA) on joint and muscle bleeding in patients with hemophilia A and antibodies to factor VIII: a double-blind clinical trial. *N Engl J Med* 1981; 305(13): 717-721.
249. Smith MP, Giangrande P, Pollman H, Littlewood R, Kollmer C, Feingold J et al. A postmarketing surveillance study of the safety and efficacy of ReFacto (St Louis-derived active substance) in patients with haemophilia A. *Haemophilia* 2005; 11(5): 444-451.
250. Smith PS, Teutsch SM, Shaffer PA, Rolka H, Evatt B. Episodic versus prophylactic infusions for hemophilia A: a cost-effectiveness analysis. *J Pediatr* 1996; 129(3): 424-431.
251. Soucie JM, Cianfrini C, Janco RL, Kulkarni R, Hambleton J, Evatt B et al. Joint range-of-motion limitations among young males with hemophilia: prevalence and risk factors. *Blood* 2004; 103(7): 2467-2473.
252. 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-e47.
253. Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2007; 2007(1): 179-186.
254. Steen Carlsson K, Hojgard S, Glomstein A, Lethagen S, Schulman S, Tengborn L et al. On-demand vs. prophylactic treatment for severe haemophilia in Norway and Sweden: differences in treatment characteristics and outcome. *Haemophilia* 2003; 9(5): 555-566.

255. Stobart K, Iorio A, Wu JK. Clotting factor concentrates given to prevent bleeding and bleeding-related complications in people with hemophilia A or B. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (2): CD003429.
256. Sutor AH, Pancochar H, Niederhoff H, Pollmann H, Hilgenberg F, Palm D et al. Vitamin-K-Mangelblutungen bei vier vollgestillten Säuglingen im Alter von 4 bis 6 Lebenswochen. *Dtsch Med Wochenschr* 1983; 108(43): 1635-1639.
257. Sutor AH, Pollmann H, Arends P. Intranasal application of D.D.A.V.P. in severe haemophilia. *Lancet* 1978; 1(8061): 446.
258. Sutor AH, Pollmann H, Arends P. Intranasale Behandlung der Hämophilie mit einem Vasopressinabkömmling (D.D.A.V.P.). *Monatsschr Kinderheilkd* 1979; 127(5): 281-283.
259. Sutor AH, Wulff J, Ritter J, Pollmann H, Schellong G. Hämostase und Fibrinolyse bei der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) im Kindesalter: Analyse von lebensbedrohlichen Blutungen. *Klin Padiatr* 1984; 196(3): 166-173.
260. Tavassoli K, Eigel A, Pollmann H, Horst J. Mutational analysis of ectopic factor VIII transcripts from hemophilia A patients: identification of cryptic splice site, exon skipping and novel point mutations. *Hum Genet* 1997; 100(5-6): 508-511.
261. Tavassoli K, Eigel A, Wilke K, Pollmann H, Horst J. Molecular diagnostics of 15 hemophilia A patients: characterization of eight novel mutations in the factor VIII gene, two of which result in exon skipping. *Hum Mutat* 1998; 12(5): 301-303.
262. Teitel J, Berntorp E, Collins P, D'Oiron R, Ewenstein B, Gomperts E et al. A systematic approach to controlling problem bleeds in patients with severe congenital haemophilia A and high-titre inhibitors. *Haemophilia* 2007; 13(3): 256-263.
263. 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.
264. Van Creveld S. Prophylaxis of joint hemorrhages in hemophilia. *Acta Haematol* 1969; 41(4): 206-214.
265. Van den Berg HM, Fischer K, Mauser-Bunschoten EP, Beek FJ, Roosendaal G, Van der Bom JG et al. Long-term outcome of individualized prophylactic treatment of children with severe haemophilia. *Br J Haematol* 2001; 112(3): 561-565.
266. Van den Berg HM, Fischer K, Van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia* 2002; 8(Suppl 2): 43-46.
267. Villar A, Aronis S, Morfini M, Santagostino E, Auerswald G, Thomsen HF et al. Pharmacokinetics of activated recombinant coagulation factor VII (NovoSeven) in children vs. adults with haemophilia A. *Haemophilia* 2004; 10(4): 352-359.

268. Wiedebusch S, Pollmann H, Siegmund B, Muthny FA. Quality of life, psychosocial strains and coping in parents of children with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14(5): 1014-1022.
269. Wieland I, Wermes C, Eifrig B, Holstein K, Pollmann H, Siegmund B et al. Inhibitor-Immunologie-Studie: unterschiedliche HLA-Typen scheinen in die Inhibitorentstehung der Hämophilie A involviert zu sein. *Hamostaseologie* 2008; 28(Suppl 1): S26-S28.
270. Wieland I, Wermes C, Eifrig B, Holstein K, Pollmann H, Siegmund B et al. Inhibitor-immunology-study: evaluation of inhibitor development in haemophilia B. *Hamostaseologie* 2011; 31(Suppl 1): S57-S60.
271. Wolf HH, Harba A, Dorligschaw O, Schmoll HJ. Therapy of acquired hemophilia: immunoadsorption and rituximab treatment for immunosuppression and substitution of coagulation factors. In: Scharrer I, Schramm W (Ed). 36th Hemophilia Symposium Hamburg 2005 Berlin: Springer; 2005. S. 40-47. URL: http://rd.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-36715-4_6.
272. World Federation of Hemophilia. Guidelines for the management of hemophilia [online]. 2012 [Zugriff: 24.03.2015]. URL: <http://www1.wfh.org/publication/files/pdf-1472.pdf>.
273. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L et al. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 2011; 17(1): 70-74.
274. Zeitler H, Ulrich-Merzenich G, Walger P, Düsing R, Vetter H, Brackmann HH. Das modifizierte Bonn-Malmö-Protokoll in der Behandlung der erworbenen Hemmkörperhämophilie. *Dtsch Med Wochenschr* 2006; 131(4): 141-147.
275. Zimmermann R, Eifrig B, Lenk H, Pollmann H, Scharrer I, Huth-Kühne A. Register von Hämophilie-Zentren in Deutschland. *Hamostaseologie* 2012; 32(Suppl 1): S12-S19.

Anhang I – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Potenzielle Interessenkonflikte der externen Sachverständigen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Beck, Karl-Heinz	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Miesbach, Wolfgang	nein	ja	ja	ja	ja	nein

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁴, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (zum Beispiel Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

⁴ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.

Anhang J – Darlegung potenzieller Interessenkonflikte von Patientenvertretern

Im Folgenden sind die potenziellen Interessenkonflikte der Patientenvertreter zusammenfassend dargestellt, die an der Konsultation zur Diskussion von patientenrelevanten Zielgrößen und relevanten Subgruppen teilgenommen haben. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen anhand des „Formblatts zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ mit Stand 12/2011. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Potenzielle Interessenkonflikte der konsultierten Patientenvertreter

Organisation / Institution / Firma / privat	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Deutsche Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e. V.	Kalnins, Werner	nein	nein	ja	nein	ja	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 6 Fragen gestellt (Version 12/2011):

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor angestellt bei einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere bei einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor ein Unternehmen, eine Institution oder einen Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Hersteller von Medizinprodukten oder einen industriellen Interessenverband direkt oder indirekt beraten?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten für Vorträge, Stellungnahmen oder Artikel?

Frage 4: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung⁵, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und / oder hat die Einrichtung, für die Sie tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (zum Beispiel Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren ohne wissenschaftliche Gegenleistung) erhalten von einem Unternehmen, einer Institution oder einem Interessenverband im Gesundheitswesen, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Hersteller von Medizinprodukten oder einem industriellen Interessenverband?

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile eines Unternehmens oder einer anderweitigen Institution, insbesondere von einem pharmazeutischen Unternehmen oder einem Hersteller von Medizinprodukten? Besitzen Sie Anteile eines „Branchenfonds“, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Hersteller von Medizinprodukten ausgerichtet ist?

⁵ Sofern Sie in einer ausgedehnten Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, zum Beispiel Klinikabteilung, Forschungsgruppe etc.