

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 Prophylaxe-arm 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 Prophylaxe-arm 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 Therapiewechler, welche von einer anlassbezogenen Behandlung zu einer prophylaktischen Therapie wechselten. Therapiewechler 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 Kathetereinschichtstelle	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