

**ANEKS**

**ZASTOSOWANIE PREPARATU RECOMBIMATE® W  
LECZENIU PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ TYPU A**

Wersja 1.00

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Baxter Polska Sp. z o.o.**

Ul. Kruczkowskiego 8

00-380 Warszawa

Zamawiającego reprezentowała:

[Redacted text]

## SPIS TREŚCI

<b>1. Strategie wyszukiwania .....</b>	<b>4</b>
1.1.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed).....	4
1.1.2. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library.....	6
1.1.3. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE.....	7
1.1.4. Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej.....	10
1.1.5. Wyniki wyszukiwania na stronach internetowych towarzystw zajmujących się hemofilią i innymi skazami krwotocznymi.....	12
<b>2. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy.....</b>	<b>14</b>
2.1. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy .....	14
2.2. Ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy .....	78
<b>3. Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa na podstawie opisów przypadków .....</b>	<b>85</b>
3.1. Advate .....	85
3.2. Recombinate.....	91
3.3. Kogenate Bayer .....	97
3.4. Octanate .....	102
3.5. Immunate.....	103
<b>4. Przyczyny wykluczenia badań z analizy klinicznej.....</b>	<b>104</b>
<b>5. Badania w toku.....</b>	<b>122</b>
<b>6. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....</b>	<b>129</b>
<b>7. Formularze oceny wiarygodności badań klinicznych .....</b>	<b>130</b>
<b>8. Formularze dla ekstrahowanych danych .....</b>	<b>133</b>
<b>9. Bibliografia.....</b>	<b>135</b>

## 1. STRATEGIE WYSZUKIWANIA

### 1.1. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	hemophilia	21318
#2	hemophilias	106
#3	haemophilias	57
#4	haemophilia	21318
#5	coagulation factor 8 deficiency	2485
#6	coagulation factor VIII deficiency	1554
#7	blood disease	914866
#8	blood disorder	458343
#9	blood disorders	522480
#10	blood clotting disorder	80048
#11	blood clotting disorders	80181
#12	blood coagulation disorder	80512
#13	blood coagulation disorders	79938
#14	inherit*	81686
#15	heredit*	75243
#16	congenital*	252937
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4	21344
#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1006107
#19	#14 OR #15 OR #16	389819
#20	#18 AND #19	44260
#21	#5 OR #6 OR #17 OR #20	66245
#22	advate	37
#23	octocog alfa	3
#24	B02BD02	0
#25	recombine	416
#26	kogenate	393

Lp.	Zapytanie	Wynik
#27	helixate	7
#28	recombinant human factor VIII protein	1837
#29	recombinant human factor 8 protein	10668
#30	recombinant antihemophilic human factor 8	5
#31	recombinant antihemophilic human factor VIII	31
#32	rhfviii	17
#33	rhf viii	1
#34	rhf8	0
#35	rhf 8	102
#36	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	12474
#37	immunate	13
#38	octanate	9
#39	emoclot	4
#40	octavi	8
#41	plasma derived factor VIII	643
#42	plasma-derived factor VIII	426
#43	plasma derived factor 8	1358
#44	plasma-derived factor 8	164
#45	plasma derived antihemophilic human factor VIII	18
#46	plasma-derived antihemophilic human factor VIII	9
#47	plasma derived antihemophilic human factor 8	2
#48	plasma-derived antihemophilic human factor 8	1
#49	plasma derived human factor 8 protein	891
#50	plasma derived human factor VIII protein	557
#51	plasma-derived human factor 8 protein	137
#52	plasma-derived human factor VIII protein	374
#53	pdhf 8	4
#54	pdhf8	0
#55	pdhf viii	0
#56	pdhfviii	0
#57	pdfviii	5

Lp.	Zapytanie	Wynik
#58	pdf8	1
#59	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58	1906
#60	#36 OR #59	13991
#61	#21 AND #60	1796
Data przeszukania: 17 stycznia 2012		

## 1.2. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	(advate)	5
#2	octocog alfa	0
#3	B02BD02	0
#4	recombine	4
#5	kogenate	4
#6	helixate	1
#7	recombinant human factor VIII protein	51
#8	recombinant human factor 8 protein	923
#9	recombinant antihemophilic human factor 8	0
#10	recombinant antihemophilic human factor VIII	1
#11	rhfviii	0
#12	rhf viii	0
#13	rhf8	0
#14	rhf 8	4
#15	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14)	957
#16	immunate	5
#17	octanate	2
#18	emoclote	2
#19	octavi	1
#20	pdhf 8	2
#21	pdhf8	0

Lp.	Zapytanie	Wynik
#22	pdhf viii	0
#23	pdfviii	4
#24	pdhfviii	0
#25	plasma derived antihemophilic human factor VIII	1
#26	plasma-derived antihemophilic human factor VIII	0
#27	plasma derived antihemophilic human factor 8	0
#28	plasma-derived antihemophilic human factor 8	0
#29	plasma derived human factor 8 protein	193
#30	plasma derived human factor VIII protein	19
#31	plasma-derived human factor 8 protein	10
#32	plasma-derived human factor VIII protein	10
#33	plasma-derived factor VIII	27
#34	plasma derived factor VIII	42
#35	plasma derived factor 8	531
#36	plasma-derived factor 8	30
#37	(#16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35 OR #36)	563
#38	(#15 OR #37)	1480

Data przeszukania: 17 stycznia 2012

### 1.3. Strategia wyszukiwania w bazie EMBASE

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	'hemophilia'/exp	24725
#2	hemophilias	138
#3	haemophilias	90
#4	'haemophilia'/exp	24725
#5	coagulation AND factor AND 8 AND deficiency	5540
#6	coagulation AND factor AND VIII AND deficiency	2118
#7	'blood'/exp AND 'disease'/exp	402002
#8	'blood'/exp AND disorder	488758
#9	'blood'/exp AND disorders	1070426

Lp.	Zapytanie	Wynik
#10	'blood'/exp AND clotting AND disorder	61485
#11	'blood'/exp AND clotting AND disorders	81362
#12	'blood'/exp AND coagulation AND disorder	9932
#13	'blood'/exp AND coagulation AND disorders	14144
#14	inherit*	302629
#15	heredit*	2293275
#16	congenital*	914036
#17	#1 OR #2 OR #3 OR #4	24758
#18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1073634
#19	#14 OR #15 OR #16	3031383
#20	#18 AND #19	194174
#21	#5 OR #6 OR #17 OR #20	217944
#22	'advate'/exp	1992
#23	octocog AND alfa	11
#24	b02bd02	0
#25	'recombineate'/exp	1992
#26	'kogenate'/exp	1992
#27	'helixate'/exp	1992
#28	recombinant AND 'human'/exp AND factor AND viii AND 'protein'/exp	50
#29	recombinant AND 'human'/exp AND factor AND 8 AND 'protein'/exp	1346
#30	recombinant AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND 8	46
#31	recombinant AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND viii	27
#32	rhfviii	34
#33	rhf AND viii	3
#34	rhf8	0
#35	rhf AND 8	247
#36	#22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	3592
#37	'immunate'/exp	2059
#38	oclanate	42
#39	emoclot	41
#40	'octavi'/exp	2059



Lp.	Zapytanie	Wynik
#41	'plasma'/exp AND derived AND factor AND viii	235
#42	'plasma derived' AND factor AND viii	565
#43	'plasma'/exp AND derived AND factor AND 8	1328
#44	'plasma derived' AND factor AND 8	1138
#45	'plasma'/exp AND derived AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND viii	2
#46	'plasma derived' AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND viii	7
#47	'plasma'/exp AND derived AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND 8	2
#48	'plasma derived' AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND 8	8
#49	'plasma'/exp AND derived AND 'human'/exp AND factor AND 8 AND 'protein'/exp	91
#50	'plasma'/exp AND derived AND 'human'/exp AND factor AND viii AND 'protein'/exp	23
#51	'plasma derived' AND 'human'/exp AND factor AND 8 AND 'protein'/exp	40
#52	'plasma derived' AND 'human'/exp AND factor AND viii AND 'protein'/exp	19
#53	pdhf AND 8	5
#54	pdhf8	0
#55	pdhf AND viii	0
#56	pdhfviii	0
#57	pdfviii	70
#58	pdf8	8
#59	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43 OR #44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58	4053
#60	#36 OR #59	6962
#61	#21 AND #60	3348
#62	#61 AND [embase]/lim	3292

Data przeszukania: 17 stycznia 2012

## 1.4. Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
INAHTA - International Network of Agencies for Health Technology Assessment	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, "factor VIII", "octocog alfa"	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 helixate – 0 immunate – 0 octanate – 0 emoclot – 0 octavi – 0 "factor VIII" – 2 "octocog alfa" – 9	18.01.2012
CRD - Centre for Reviews and Dissemination	(recombinate OR advate OR kogenate OR helixate OR immunate OR octanate OR octavi OR emoclot OR (factor AND VIII) OR (octocog AND alfa)) AND (haemophilia OR hemophilia)	43	18.01.2012
CADTH - Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, factor VIII, octocog alfa	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 helixate – 0 immunate – 0 octanate – 0 emoclot – 0 octavi – 0 factor VIII – 16 octocog alfa – 7	18.01.2012
AETMIS- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, factor VIII, octocog alfa	0	18.01.2012
AHTA - Adelaide Health Technology Assessment	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, factor VIII, octocog alfa	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 helixate – 0 immunate – 0 octanate – 0 emoclot – 0 octavi – 0 factor VIII – 2 octocog alfa – 0	18.01.2012
AHTAPol - Agency for Health Technology Assessment in Poland	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, "czynnik VIII", octocog alfa	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 helixate – 0 immunate – 0 octanate – 0 emoclot – 0 octavi – 0 "czynnik VIII" – 0 octocog alfa – 13	18.01.2012
CAHIAQ - Catalan Agency for Health Information, Assessment and Quality	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, "factor VIII", "octocog alfa"	recombinate – 1 advate – 3 kogenate – 3 helixate – 1 immunate – 0 octanate – 1 emoclot – 0 octavi – 0 "factor VIII" – 19 "octocog alfa" – 0	18.01.2012

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wynik wyszukiwania	Data przeszukania
DAHTA @DIMDI - German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, factor AND VIII AND (hemophilia OR haemophilia), "octocog alfa"	recombinate – 4 advate – 1 kogenate – 6 helixate – 1 immunate – 2 octanate – 0 octavi – 6 emoclot – 0 factor AND VIII AND (hemophilia OR haemophilia) – 0 octocog AND alfa – 0	18.01.2012
HAS - Haute Autorité de Santé	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, factor VIII, octocog alfa	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 immunate – 0 octanate – 0 factor VIII – 1 octocog alfa – 0	18.01.2012
IQWiG - Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, "factor VIII", "octocog alfa"	0	18.01.2012
NETSCC, HTA - NIHR Coordinating Centre for Health Technology Assessment	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, "factor VIII", "octocog alfa"	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 helixate – 0 immunate – 0 octanate – 0 emoclot – 0 octavi – 1 "factor VIII" – 7 "octocog alfa" – 0	18.01.2012
NHS QIS - Quality Improvement Scotland	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, "factor VIII", "octocog alfa"	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 helixate – 0 immunate – 0 octanate – 0 emoclot – 0 octavi – 0 "factor VIII" – 0 "octocog alfa" – 0	18.01.2012
SBU - Swedish Council on Technology Assessment in Health Care	recombinate, advate, kogenate, helixate, immunate, octanate, emoclot, octavi, factor VIII, octocog alfa	recombinate – 0 advate – 0 kogenate – 0 helixate – 0 immunate – 0 octanate – 0 emoclot – 0 octavi – 0 factor VIII – 1 octocog alfa – 0	18.01.2012

### 1.5. Wyniki wyszukiwania na stronach internetowych towarzystw zajmujących się hemofilią i innymi skazami krwotocznymi

Baza	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
European Association of Haemophilia and Allied Disorders	Recombinate		12.01.2012
	Kogenate FS	0	
	Advate	0	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	0	
Helixate FS			
Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada	Recombinate	3	12.01.2012
	Kogenate FS	3	
	Advate	0	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	2	
	Immunate	10	
Helixate FS	0		
National Hemophilia Foundation	Recombinate	0	12.01.2012
	Kogenate FS	0	
	Advate	0	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	29	
Helixate FS	3		
United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation	Recombinate	0	12.01.2012
	Kogenate FS	0	
	Advate	0	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	0	
Helixate FS			
The Haemophilia Society	Recombinate	0	12.01.2012
	Kogenate FS	0	
	Advate	0	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	0	
Helixate FS			
Canadian Hemophilia Society	Recombinate	1	12.01.2012
	Kogenate FS	2	
	Advate	2	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	1	
Helixate FS			
International Society on Thrombosis & Haemostasis	Recombinate	0	12.01.2012
	Kogenate FS	1	
	Advate	1	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	0	
Helixate FS			

Baza	Słowa kluczowe	Wynik wyszukiwania (liczba zakwalifikowanych opracowań)	Data przeszukania
American Society of Hematology	Recombine	6	12.01.2012
	Kogenate FS	64	
	Advate	34	
	Octanate	3	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	3	
	Immunate	10	
World Federation of Hemophilia	Recombine	0	
	Kogenate FS	10	
	Advate	15	
	Octanate	13	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	0	
European Haematology Association	Recombine	0	12.01.2012
	Kogenate FS	0	
	Advate	0	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	0	
British Society for Haematology	Recombine	0	12.01.2012
	Kogenate FS	0	
	Advate	0	
	Octanate	0	
	(OctaviSDOptimum, Emoclot)	0	
	Immunate	0	
	Helixate FS	0	

## 2. CHARAKTERYSTYKA I OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

### 2.1. Charakterystyka badań klinicznych włączonych do analizy

Brackmann 1993			
Prospektywne badanie nierandomizowane z grupą kontrolną, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo preparatów Recombinate oraz Kogenate u pacjentów z wcześniej leczoną hemofilią typu A			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Ilość rFVIII zużyta podczas badania,</li> <li>Liczba krwawień</li> <li>Działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	12 (7 pacjentów grupa Recombinate; 5 pacjentów grupa Kogenate)	Interwencja i rodzaj terapii	Recombineate, Kogenate; profilaktyka leczenie dorażne, leczenie okołoperacyjne
Wiek w latach (średnia ważona)	Recombineate: 39,4 lata Kogenate: 33,8 lat		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Recombineate, Kogenate: bd odnośnie dawki
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka, umiarkowana	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	≤1%	Okres obserwacji	2 lata
<b>Metodyka</b>			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIIA	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		7/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		0%	

**Brackmann 1993**

Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Niemcy)
Sponsor badania	bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Bray 1994**

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność oraz bezpieczeństwo oraz immunogenność preparatu Recombinate u dzieci z wcześniej nieleczoną hemofilią typu A

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<p>Ciężka hemofilia A (poziom czynnika VIII <math>\leq 2\%</math>),</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Nieoznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII przed rozpoczęciem badania,</li> <li>Brak wcześniejszej ekspozycji na egzogenny czynnik VIII i preparaty krwiopochodne</li> </ol>	bd
Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa

- liczba krwawień
- liczba infuzji stosowana podczas epizodów krwawień,
- mediana ilości dni ekspozycji na Recombinate,
- odsetek krwawień, które ustąpiły po 1-2 infuzjach Recombinate,
- odsetek procedur inwazyjnych, podczas których skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą,
- odsetek pacjentów, u których pojawił się inhibitor dla czynnika VIII odpowiednio po  $\leq 10$  dniach, 11-25 dniach, 26-50 dniach, 51-100 dniach i  $> 100$  dniach ekspozycji na Recombinate,
- mediana ilości dni ekspozycji, po których pacjenci rozwinięli inhibitory dla czynnika VIII,
- prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez rozwinięcia inhibitora dla czynnika VIII odpowiednio po 8, 10 i 25 dniach ekspozycji,
- liczba pacjentów u których wytworzył inhibitor
- działania niepożądane

bd

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	79	Interwencja i rodzaj terapii	Recombine; profilaktyka leczenie doraźne
Wiek w latach [mediana (zakres)]	0,8 (0,2-0,8)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Recombine w dawce 50 IU/kg
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka, umiarkowana	Kointerwencje	Po pierwszej dawce Recombinate 3 pacjentów co najmniej 1 raz otrzymało preparat płukany KKCz, a 2 pacjentów małe ilości pdFVIII. Pacjenci, którzy rozwinięli inhibitor dla czynnika VIII podczas badania mogli je kontynuować na konwencjonalnych bądź zwiększonych dawkach Recombinate lub byli kwalifikowani przez badacza do indukcji tolerancji immunologicznej (Recom binate w dawce 50-100 IU/kg 1-2x/tydz.).
Wcześniejsze leczenie FVIII	Nie		

Bray 1994			
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	7,3 roku
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM			IVB
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>			7/9
Metoda analizy wyników			bd
Utrata z badania (%)		8% (przyczyny opisane niejasno)	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA, Dania)	
Sponsor badania			bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Fukutake 2005			
<b>Badanie postmarketingowe w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Recombinate u osób z wcześniej leczoną hemofilią typu A</b>			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
Hemofilia typu A		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba krwawień,</li> <li>• Liczba krwawień odstawowych,</li> <li>• Działania niepożądane,</li> <li>• Liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor.</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	129	Interwencja i rodzaj terapii	Recombine profilaktyka leczenie doraźne
Wiek w latach	bd		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	profilaktyka: bd odnośnie dawki leczenie doraźne: bd odnośnie dawki
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	2 lata
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM			IVC
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>			5/9



**Fukutake 2005**

Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania	bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Kempton 2006**

Badanie retrospektywne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano częstość oraz czynniki ryzyka występowania inhibitora FVIII u pacjentów z hemofilią typu A

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci poddawani interwencji w 1 z 134 klinik leczenia hemofilii</li> <li>Wiek <math>\geq 2</math> r.ż.,</li> <li>Pacjenci, którzy przed rozpoczęciem badania przeszli co najmniej 4 badania fizykalne w 1 z klinik leczenia hemofilii</li> <li>Nieoznaczalny poziom inhibitora w co najmniej 2 pomiarach wykonanych przed rozpoczęciem badania.</li> </ol>	bd

**Oceniane punkty końcowe****Testowana hipoteza wyjściowa**

• częstość występowania inhibitora FVIII	Ocena częstości i czynników ryzyka wystąpienia inhibitora FVIII
--	---

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	838		
Wiek w latach	489 pacjentów 2-14 lat 349 pacjentów >15 lat	Interwencja i rodzaj terapii	Recombineate profilaktyka
Odsetek mężczyzn	100%		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	bd odnośnie dawki
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagodna, umiarkowana, ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	3271 pacjentolat.
<b>Metodyka</b>			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVA	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		7/9	

<b>Kempton 2006</b>	
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	nd (badanie retrospektywne)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	bd
a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).	
<b>Negrier 2001</b>	
<b>Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Recombinate w leczeniu około zabiegowym pacjentów z hemofilią typu A</b>	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
bd	bd
Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena około zabiegowej skuteczności hemostatycznej Recombinate (chirurg),</li> <li>• liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor (w tym z obecnością przejściowego inhibitora),</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>	bd
Charakterystyka populacji	Interwencja
Liczba pacjentów	bd
Wiek w latach	bd
Odsetek mężczyzn	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd
Czas trwania HA w latach	bd
Stopień ciężkości HA	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE	Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych
Metoda analizy wyników	bd

Negrier 2001	
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	bd

### Rocino 2001

Seria przypadków oceniająca Recombinate w indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Ciężka hemofilia A (FVIII < 1%), 2. Pacjenci, którzy rozwinęli inhibitor dla czynnika VIII.	bd

Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek ITI zakończonych sukcesem,</li> <li>• odsetek ITI zakończonych częściowym sukcesem,</li> <li>• odsetek ITI zakończonych niepowodzeniem,</li> <li>• średni czas, po którym pacjenci osiągnęli tolerancję immunologiczną,</li> <li>• szczytowy poziom inhibitora w trakcie ITI,</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>	

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	12	Interwencja i rodzaj terapii	Recombine ITI
Wiek w latach [mediana (zakres)]	3 (1,1–7,8)		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd	Schemat leczenia	ITI – dawkowanie: 100 IU/kg OD aż do osiągnięcia tolerancji immunologicznej (stwierdzonej w dwukrotnym badaniu), po potwierdzeniu braku inhibitora ITI było kontynuowane w powyższej dawce przez kolejne 2 miesiące, po tym okresie stopniowo redukowano dawkę, przechodząc na profilaktyczną suplementację FVIII w dawce 25 IU/kg OD 3x/tydzień.
Stopień ciężkości HA	ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	Okres obserwacji [mediana (zakres)]	8 (2–8) mies.
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%		

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	4/9
Metoda analizy wyników	bd

Rocino 2001	
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Włochy)
Sponsor badania	bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Rocino 2006			
Seria przypadków oceniająca Recombinate w indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z ciężką hemofilią typu A			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka hemofilia A (FVIII < 1%), 2. Pacjenci, którzy rozwinęli inhibitor dla czynnika VIII (> 5 BU), 3. Wcześniej niepoddani ITI		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek ITI zakończonych sukcesem,</li> <li>• odsetek ITI zakończonych częściowym sukcesem,</li> <li>• odsetek ITI zakończonych niepowodzeniem,</li> <li>• średni czas, po którym pacjenci osiągnęli tolerancję immunologiczną,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	26	Interwencja i rodzaj terapii	Recombinatę ITI
Wiek w latach [mediana (zakres)]	4,2 (0,9–25)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	ITI o różnym schemacie dawkowania FVIII: 50 IU/kg co drugi dzień, 200 IU/kg 1x/dobę. Pacjenci, którzy przeszli ITI zakończoną sukcesem lub częściowym sukcesem kontynuowali leczenie profilaktyczne Recombinate.
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%	Okres obserwacji [mediana (zakres)]	5,3 lata
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVB	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		5/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Włochy)	

Rocino 2006			
Sponsor badania		bd	
a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).			
Rothschild 1998			
Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej oceniające częstość i czynniki rozwoju inhibitora FVIII oraz رژیم ITI u pacjentów z nieleczoną wcześniej hemofilią typu A			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciężka hemofilia A (poziom czynnika VIII <math>\leq</math> 1%),</li> <li>2. PUP</li> <li>3. Nieznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII przed pierwszą infuzją rfviii.</li> </ol>		Wcześniejsza ekspozycja na preparaty krwiopochodne.	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mediana całkowitej ilości dni ekspozycji na Recombinate (z uwzględnieniem lub bez dni po wykryciu obecności inhibitora u 14 pacjentów),</li> <li>• mediana ilości dni ekspozycji na Recombinate, po których 14 pacjentów rozwinęło inhibitor dla czynnika VIII,</li> <li>• prawdopodobieństwo pozostania w schemacie leczenia bez wytworzenia inhibitora dla czynnika VIII odpowiednio po 10, 25 i 50 dniach ekspozycji na Recombinate,</li> <li>• liczba pacjentów, którzy wytworzyli inhibitor dla czynnika VIII w trakcie badania z uwzględnieniem odsetka pacjentów z wysokim, niskim przejściowym i przetrwałym poziomem inhibitora,</li> <li>• odsetek ITI zakończonych sukcesem/częściowym sukcesem terapeutycznym (osiągnięcie pełnej/częściowej tolerancji immunologicznej),</li> <li>• odsetek ITI w toku.</li> </ul>			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	50	Interwencja i rodzaj terapii	Recombine ITI u pacjentów, którzy rozwinęli inhibitor dla czynnika VIII, leczenie doraźne
Wiek w latach [mediana (zakres)]	0,9 (<0,08; -3,6)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	ITI: niska dawka 70-150 IU/kg mc co drugi dzień, wysoka dawka 100-200 IU/kg mc codziennie leczenie doraźne: bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka	Kointerwencje	4 pacjentów otrzymało KKCz równocześnie bądź po 1 infuzji Recombinate.
Wcześniejsze leczenie FVIII	Nie		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%	Okres obserwacji [mediana (zakres)]	Okres obserwacji: 32 (9-74) miesiące w grupie PUP, którzy w trakcie badania rozwinęli inhibitor dla czynnika VIII (14) mediana czasu obserwacji od momentu stwierdzenia inhibitora – 21 miesięcy (średnio 25, zakres 11-67)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVB	

<b>Rothschild 1998</b>	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	6/9
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

<b>White 1997</b>			
<b>Prospektywne nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Recombinate</b>			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka lub umiarkowana hemofilia A (poziom czynnika VIII $\leq 5\%$ ), 2. Nieoznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII przed rozpoczęciem badania.		1. Objawowa infekcja HIV (AIDS), 2. Oznaczalny poziom inhibitora dla czynnika VIII.	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień,</li> <li>• liczba zastosowanych infuzji Recombinate,</li> <li>• średnia całkowita ilość infuzji Recombinate przypadająca na 1 pacjenta,</li> <li>• średnia ilość dni ekspozycji</li> <li>• liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	69	Interwencja i rodzaj terapii	Recombineate profilaktyka w schemacie przerywanym/ciągłym, leczenie doraźne, leczenie około zabiegowe
Wiek w latach [mediana (zakres)]	Dorośli: 31 (18–63) Dzieci: 13 (3–17)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Schemat leczenia i dawka były dobierane indywidualnie, zgodnie z decyzją lekarza i stanem pacjenta
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka, umiarkowana	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	Okres obserwacji [średnia (SD)]	3,5 (1,0) lat
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVB	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		7/9	

White 1997	
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)
Sponsor badania	bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Yoshioka 2004	
---------------	--

Badanie postmarketingowe w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Recombinate u osób z nieleczoną wcześniej hemofilią typu A

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Hemofilia A	bd

Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień,</li> <li>• liczba krwawień odstawowych,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor.</li> </ul>	

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	22	Interwencja i rodzaj terapii	Recombineate profilaktyka leczenie dorażne
Wiek w latach [mediana (zakres)]	bd		
Odszetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	Bd odnośnie dawki
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Nie		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	> 2 lata

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVC
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	5/9
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania	bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Zhang 2011

Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Recombinate u pacjentów z hemofilią typu A.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wcześniejsze leczenie koncentratem FVIII 2. Wiek >6 r.ż 3. Leczenie doraźne krwawień w wywiadzie		1. Obecność inhibitora FVIII w czasie skringu 2. Nadwrażliwość na koncentraty FVIII	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• miejsce, rodzaj i czas wystąpienia krwawienia</li> <li>• odpowiedź na leczenie</li> <li>• Liczba infuzji i średnia dawka</li> <li>• ocena skuteczności hemostatycznej</li> <li>• ocena prawidłowego odzysku FVIII</li> <li>• rozwój inhibitora FVIII</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• zgony</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	76 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Recombineat Leczenie doraźne
Wiek w latach: średnia (SD)	28 (12,7)	Schemat leczenia	Wymagana dawka obliczana była na podstawie wzoru: masa ciała (kg) x pożądany wzrost poziomu FVIII (IU/dL <sup>-1</sup> lub % prawidłowego poziomu) x 0,5 (IU/kg <sup>-1</sup> / IU/dL <sup>-1</sup> ) <sup>b</sup>
Odsetek mężczyzn	bd	Kointerwencje	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Okres obserwacji	6 mies.
Czas trwania HA w latach	≥1 rok <sup>c</sup>	Metodyka	
Stopień ciężkości HA: n (%)	Łagodna,		
	Umiarkowana		
	Ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	TAK <sup>d</sup>		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%->5%		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVC		
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>e</sup>	7/9		
Metoda analizy wyników	Oceniano wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku		
Utrata z badania (%)	4/76 (5%) Nie podano przyczyn utraty z badania		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)		
Sponsor badania	Baxter Healthcare Corporation oraz Young fund of Peking Union Medical Collage (2010) i Tianjin Municipal Science and Technology (08ZCKT-03200)		

a) 5 z 82 początkowo zakwalifikowanych pacjentów wykluczono z dalszego udziału w badaniu z powodu obecności inhibitora w badaniu przesiewowym; b) pożądany wzrost w przypadku drobnych krwotoków 20-40%, umiarkowane: 30-60% wzrostu FVIII, ciężkie 60-100% wzrostu FVIII; c) w przypadku 91% pacjentów; d) wszyscy pacjenci byli wcześniej leczeni ≥1 czynnikiem osoczopochodnym; e) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).



## Abshire 2000

Randomizowane, skrzyżowane badanie kliniczne porównujące Kogenate z Kogenate Bayer w aspekcie właściwości farmakokinetycznych u leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią typu A (część I)  
 Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Kogenate Bayer u leczonych wcześniej pacjentów z ciężką hemofilią typu A (część II)

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Mężczyźni w wieku 12–60 lat 2. Ciężka hemofilia typu A (FVIII <1% lub FVIII <2%) 3. Wcześniejsze leczenie zarejestrowanym osoczopochodnym FVIII przez ≥100 ED lub leczenie krioprecypitatem		1. Obecność inhibitora FVIII lub w wywiadzie (≥0,6 BU) 2. Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze (100 mm/Hg) 3. Nieprawidłowe funkcjonowanie nerek (kreatynina >1,3 mg/dl), aktywna choroba wątroby 4. Anemia (Hb <12g/dl), trombocytopenia (liczba płytek krwi ≤100 000 mm <sup>3</sup> ) 5. Inne niż hemofilia zaburzenia hematologiczne, AIDS 6. Liczba limfocytów CD4 ≤400 komórek/mm <sup>3</sup> 7. Pacjenci ciężko reagujący na FVIII lub wymagający leczenia wstępnego przed infuzją FVIII 8. Leczenie inhibitorami proteazy w czasie rozpoczęcia badania 9. Terapia interferonem w wywiadzie, leczenie lekami eksperymentalnymi w ciągu poprzednich 6 mies.	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>parametry farmakokinetyczne</li> <li>liczba infuzji na każde krwawienie</li> <li>odpowiedź hemostatyczna</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>		Część I: Ocena biorównoważności Kogenate i Kogenate Bayer Część II: bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	Część I: 35 Część II: 71 <sup>a</sup>		
Wiek w latach [średnia (SD)]	Część I: EU/NA <sup>b</sup> : 35,0 (13,6)/ 18,4 (6,1) Część II: EU/NA <sup>b</sup> : 32,6 (13,3)/ 22,6 (10,2)	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Ocena właściwości farmakokinetycznych leczenia doraźne; profilaktyka
Odsetek mężczyzn	100%		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	Część I Kogenate: EU 51,8 (3,1); NA 52,4 (2,9) Kogenate Bayer: EU (52,2 (3,3); NA 52,3 (4,0)
Czas trwania HA w latach	bd		Część II Kogenate Bayer: 20 IU/kg 3 x tydz. (okres przejściowy – 4 tyg.) Dalsze leczenie wg zaleceń lekarza
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	Część I: ≤1% Część II: ≤2%	Okres obserwacji	Część I: 4–7dni Część II: 18 mies.–24 mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM			Część I: IIA Część II: IVC
Ocena wg skali Jada <sup>c</sup>			Część I: 1/5

Abshire 2000	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>c</sup>	Część II: 7/9
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Ameryka Północna)
Sponsor badania	bd

a) 34 pacjentów z części I kontynuowało leczenie w części II badania; b) EU – pacjenci z Europy; NA – pacjenci z Ameryki Północnej; c) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1; Tabela 2).

Collins 2010	
Prospektywne, nierandomizowane, skrzyżowane badanie nierandomizowane porównujące leczenie doraźne z profilaktyką wtórną u pacjentów z ciężką hemofilią A	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Mężczyźni w wieku 30–45 lat</li> <li>Ciężka hemofilia typu A (FVIII &lt; 1 IU/dL)</li> <li>wystąpienie średnio 2 istotnych krwawień/miesiąc</li> <li>brak innych zaburzeń krwawienia</li> <li>leczenie FVIII przez ≥100 dni w wywiadzie</li> <li>leczenie doraźne w czasie rozpoczęcia badania</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Wystąpienie inhibitora FVIII (FVIII ≥ 0,6 BU/ml) obecnie lub w wywiadzie</li> <li>Planowany zabieg ortopedyczny w czasie okresu obserwacji</li> <li>Stany zdrowotne fizyczne lub psychiczne mogące zakłócić skuteczność leczenia lub wyniki dotyczące jakości życia</li> <li>Reakcje anafilaktyczne lub inne ciężkie reakcje na czynnik antyhemofinowy w wywiadzie</li> <li>Nadwrażliwość na substancję czynną, mysie lub pochodzące od chomika białka lub jakąkolwiek substancję pomocniczą leku</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
<ul style="list-style-type: none"> <li>krwawienia dostawowe</li> <li>liczba krwawień</li> <li>funkcjonowanie stawu</li> <li>jakość życia</li> <li>liczba dni pracy</li> <li>liczba wizyt u lekarza rodzinnego</li> <li>liczba dni hospitalizacji</li> <li>działania niepożądane</li> <li>czas i częstość aktywności fizycznej podczas terapii</li> </ul>	bd

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	20	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer leczenie doraźne; profilaktyka wtórna
Wiek w latach [średnia (SD)]	36,4 (3,5)		
Odsetek mężczyzn	100	Schemat leczenia	profilaktyka wtórna <sup>a</sup> : 20–40 IU/kg q3w poprzez infuzję dożylną z maksymalną szybkością 2 mL/min leczenie doraźne: 20–100 IU/kg
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	Brak
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		

Collins 2010	
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1 IU/dl
Okres obserwacji	13 mies. (LD: 6 mies.; P: 7 mies.)
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>	8/9
Metoda analizy wyników	Analiza bezpieczeństwa: włączono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali interwencję
Utrata z badania (%)	5% (przyczyny opisano prawidłowo)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Bayer HealthCare

a) dawka Kogenate Bayer w profilaktyce została ustalona na podstawie badań przeprowadzonych na populacji dzieci; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Deluméau 2008	
Postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer u pacjentów z hemofilią typu A	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z łagodną, umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii typu A bez względu na wiek i choroby współtowarzyszące	bd
Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba infuzji wraz z przeciętną dawką i przyczyną</li> <li>• liczba krwawień dostawowych i innych</li> <li>• ocena skuteczności leczenia wg lekarza</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• działania niepożądane związane z leczeniem</li> <li>• ciężkie działania niepożądane</li> <li>• liczba pacjentów, u których wystąpił inhibitor</li> </ul>	bd
Charakterystyka populacji	Interwencja
Liczba pacjentów	701 <sup>a</sup>
Wiek w latach	23,7 (16,6)
Odsetek mężczyzn	99,5%
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd
Czas trwania HA w latach	bd
Stopień ciężkości HA	Łagodna, umiarkowana, ciężka
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak
Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer; standardowa profilaktyka leczenie doraźne
Schemat leczenia	Dawka wg zaleceń lekarza w profilaktykę: ≥2 infuzje/tydzień
Kointerwencje	bd

<b>Delumeau 2008</b>			
<b>Wyjściowa wartość poziomu FVIII</b>	<1% (67,5% pacjentów); 1%-2% 12,5% pacjentów; <2%-5% (10% pacjentów); >5% (9% pacjentów)	<b>Okres obserwacji</b>	12 mies. 401 dni (16-893) <sup>b</sup>
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IVC		
<b>Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE<sup>c</sup></b>	7/9		
<b>Metoda analizy wyników</b>	10% (przyczyny opisane prawidłowo)		
<b>Utrata z badania (%)</b>	Analizowano pacjentów z co najmniej jedną udokumentowaną infuzją FVIII		
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Japonia)		
<b>Sponsor badania</b>	bd		
a) charakterystyka dotyczy 631 pacjentów; b) mediana (zakres); c) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).			
<b>Giangrande 2002</b>			
<b>Nierandomizowane prospektywne badanie bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate u dzieci z ciężką nie leczoną lub leczoną w stopniu minimalnym hemofilią typu A</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek ≤4 lata</li> <li>2. Poziom FVIII &lt;2%</li> <li>3. W grupie pacjentów, którzy otrzymali nie więcej niż 4 wcześniejsze infuzje FVIII: brak inhibitora FVIII 2–3 tygodni po otrzymaniu ostatniej dawki</li> </ol>		bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność w zakresie hemostatyczności</li> <li>• analiza mutacji genowej</li> <li>• częstość występowania inhibitorów</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		bd	
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	31	<b>Interwencja i rodzaj terapii</b>	Kogenate Bayer Leczenie dorażne Profilaktyka Leczenie okołozabiegowe
<b>Wiek w latach [średnia (zakres)]</b>	1,1 (0,2; 2,25)		
<b>Odsetek mężczyzn</b>	bd	<b>Schemat leczenia</b>	PO: wg zaleceń lekarza
<b>Wiek w chwili zdiagnozowania HA</b>	bd		
<b>Czas trwania HA w latach</b>	bd		
<b>Stopień ciężkości HA</b>	Ciężka	<b>Kointerwencje</b>	bd

<b>Giangrande 2002</b>			
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak (39% pacjentów)		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	≤1%	Okres obserwacji	≥2 lata
<b>Metodyka</b>			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVC		
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	6/9		
Metoda analizy wyników	Analizie poddano wszystkich włączonych do badania pacjentów		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Izrael, 7 krajów Europy)		
Sponsor badania	Bayer HealthCare		

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

<b>Gouw 2007 (CANAL)</b>			
<b>Retrospektywne badanie obserwacyjne z grupą kontrolną oceniające wpływ koncentratu FVIII oraz zmiany preparatu koncentratu FVIII na ryzyko rozwoju inhibitora FVIII u pacjentów z hemofilią typu A</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1. Ciężka hemofilia A (FVIII < 0,02 IU/ml)		1. Nieznana początkowa aktywność FVIII	
2. Wiek: pacjenci urodzeni pomiędzy 1990 a 2000 r.		2. Wcześniejsze leczenie dezmopresyną	
		3. Pacjenci, którzy nie otrzymali leczenia FVIII ≥ 50 ED	
		4. Pacjenci leczeni immunogenymi produktami faktora VIII	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
Ryzyko rozwinięcia inhibitora FVIII		Zmiana preparatu FVIII może być przyczyną rozwoju inhibitora FVIII	
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
Liczba pacjentów	376 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Recombine, Kogenate Bayer Profilaktyka, profilaktyka okołozabiegowa
Wiek w latach [mediana (rozstęp kwartylny)]	0,92 (0,5-1,25) <sup>b</sup>		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	bd
Stopień ciężkości HA	ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Nie <sup>c</sup>		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	≥50 ED lub do momentu pojawienia się inhibitora dla FVIII.
<b>Metodyka</b>			

<b>Gouw 2007 (CANAL)</b>	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIID
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	7/9
Metoda analizy wyników	Analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku i byli dla nich dostępne dane z 50 dni leczenia
Utrata z badania (%)	16% (przyczyny opisane prawidłowo)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada, Europa)
Sponsor badania	Novo Nordisk

a) charakterystyka dotyczy 316 pacjentów; b) wiek w chwili pierwszej ekspozycji na FVIII; c) w chwili zakwalifikowania do leczenia pacjenci byli wcześniej nieleczeni; d) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

<b>Haertel 2005/Oldenburger</b>				
<b>Nierandomizowane, prospektywne, postmarketingowe badanie kliniczne bez grupy kontrolnej w którym oceniano długookresową skuteczność i bezpieczeństwo hemostatyczne preparatu Kogenate Bayer u pacjentów z wcześniej leczoną lub nieleczoną hemofilią typu A</b>				
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>		
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Bez względu na obecność wcześniejszej terapii</li> <li>2. Wiek: bez ograniczeń wiekowych</li> <li>3. Hemofilia typu a bez względu na stopień zaawansowania</li> </ol>		bd		
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane</li> <li>• liczba krwawień</li> <li>• występowanie inhibitora</li> </ul>		bd		
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>		
Liczba pacjentów	214	<b>Interwencja i rodzaj terapii</b>	Kogenate Bayer Profilaktyka oraz inne schematy leczenia	
Wiek w latach [mediana (zakres)]	24 (0,04-68)			
Odsetek mężczyzn	bd			
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	<b>Schemat leczenia</b>	bd	
Czas trwania HA w latach	bd	<b>Kointerwencje</b>	bd	
Stopień ciężkości HA	Ciężka oraz inne stopnie			
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak			
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	<b>Okres obserwacji</b>	od 1 dnia do 107 mies.	
<b>Metodyka</b>				
Typ i podtyp badania wg AOTM				IVC
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>				5/9

**Haertel 2005/Oldenburg**

<b>Metoda analizy wyników</b>	Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów.
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa)
<b>Sponsor badania</b>	CSL Behring

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Kreuz 2005**

**Nierandomizowane, prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo hemostatyczne preparatu Kogenate Bayer u pacjentów z wcześniej nieleczonych lub minimalnie leczonych z ciężką hemofilią typu A**

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka (FVIII <2%) hemofilia typu A		1. Pacjenci z innymi dodatkowymi skazami krwotocznymi lub stanami medycznymi i psychicznymi mogącymi mieć wpływ na stosowane leczenie	
2. Wiek: ≤4 lat		2. Pacjenci przyjmujący jakikolwiek inny produkt niż wskazany dla mtp	
3. Mężczyźni			
4. Nieleczeni lub minimalnie lečení (≤4 ED) produktami FVIII (osoczopochodne z inaktywowanymi wirusami lub rekombinowane)			
5. Brak inhibitora (<0,6 BU) w okresie 1-3 tyg. W czasie poprzedniego leczenia			
6. Prawidłowe funkcjonowanie wątroby i nerek			
7. Czas protrombinowy i morfologia w zakresie normy, czas częściowej tromboplastyny spójny z niedoborem czynnika VIII			
8. Pacjenci HIV-negatywni			
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba infuzji</li> <li>skuteczność hemostatyczna</li> <li>ocena prawidłowego odzysku FVIII</li> <li>działania niepożądane</li> <li>występowanie inhibitora</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
<b>Liczba pacjentów</b>	61	<b>Interwencja i rodzaj terapii</b>	Kogenate Bayer Profilaktyka długoterminowa, profilaktyka krótkoterminowa, profilaktyka okołozabiegowa Leczenie doraźne
<b>Wiek w latach [(zakres)]</b>	(0,1-25,7 mies.)		
<b>Odsetek mężczyzn</b>	100		
<b>Wiek w chwili zdiagnozowania HA</b>	bd	<b>Schemat leczenia</b>	Dawka i schemat leczenia wg uznania badacza z danego ośrodka
<b>Czas trwania HA w latach</b>	bd		
<b>Stopień ciężkości HA</b>	Ciężka	<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Wcześniejsze leczenie FVIII</b>	Tak (39%)		
<b>Wyjściowa wartość poziomu FVIII</b>	<2%	<b>Okres obserwacji</b>	2,2 lata (0,7) <sup>a</sup> 0,3 (0,2-3,1) <sup>b</sup>
<b>Metodyka</b>			

Kreuz 2005	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVC
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>c</sup>	7/9
Metoda analizy wyników	Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów
Utrata z badania (%)	13% (przyczyny opisano prawidłowo)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, Stany Zjednoczone)
Sponsor badania	Bayer HealthCare

a) średnia (SD); b) mediana (zakres); c) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Martinowitz 2009			
<b>Nierandomizowane badanie kliniczne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer podawanego w infuzji ciągłej u pacjentów z wcześniej leczoną ciężką hemofilią typu A</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek koncentratem FVIII (≥150 dni)</li> <li>2. Wiek: 12–65 lat</li> <li>3. Ciężka (FVIII:C &lt;1%) hemofilia typu A</li> <li>4. Brak inhibitora FVIII (BU &gt; 0,6)</li> <li>5. Zaplanowany zabieg wymagający stosowania FVIII-FS ≥6dni</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wcześniejsza terapia mogąca doprowadzić do zaniku FVII (np. dializa lub wymiana osocza)</li> <li>2. Nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie</li> <li>3. Jakiegokolwiek nieprawidłowości w funkcjonowaniu nerek</li> <li>4. Konieczność leczenia przed infuzją FVII</li> <li>5. Poziom kreatyniny &gt;1,3 mg/dL</li> </ol>	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ocena stabilności i sterylności preparatu</li> <li>• liczba infuzji</li> <li>• ocena skuteczności hemostatycznej</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		bd	
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
Liczba pacjentów	14	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Profilaktyka okołozabiegowa
Wiek w latach [średnia (SD)]	37,8 (11,0)		
Odsetek mężczyzn	100	Schemat leczenia	Przed zabiegiem: 30-60 min podano bolus koncentratu – dawkę obliczono w odniesieniu do utrzymania FVIII ≥80%
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	Kwas traneksamowy Klej fibrynowy
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	≤1%	Okres obserwacji	do 28 dni po zabiegu
<b>Metodyka</b>			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB		
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	6/9		



**Martinowitz 2009**

<b>Metoda analizy wyników</b>	Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów.
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	jednoośrodkowe (Izrael)
<b>Sponsor badania</b>	Bayer HealthCare

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Miesbach 2010**

**Nierandomizowane, prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z wcześniej leczonych z łagodną do ciężkiej hemofilią typu A**

<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1. Hemofilia typu A bez względu na stopień zaawansowania			bd
2. Wiek: bd			
3. Wcześniej leczeni			
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
• liczba krwawień			bd
• skuteczność hemostatyczna			
• działania niepożądane			
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	36	<b>Interwencja i rodzaj terapii</b>	Kogenate Bayer Profilaktyka okołozabiegowa
<b>Wiek w latach [(zakres)]</b>	(24-90)		
<b>Odsetek mężczyzn</b>	bd	<b>Schemat leczenia</b>	340 – 1257 <sup>a</sup> IU/kg
<b>Wiek w chwili zdiagnozowania HA</b>	bd		
<b>Czas trwania HA w latach</b>	bd		
<b>Stopień ciężkości HA</b>	Łagodna do ciężkiej	<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Wcześniejsze leczenie FVIII</b>	Tak		
<b>Wyjściowa wartość poziomu FVIII</b>	<1%→5%	<b>Okres leczenia</b>	bd
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>		IVC	
<b>Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE<sup>b</sup></b>		5/9	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów		
<b>Utrata z badania (%)</b>	bd		
<b>Lokalizacja badania</b>	bd		

**Miesbach 2010**

Sponsor badania

bd

a) w zależności od typu zabiegu; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Mulcahy 2005**

Badanie obserwacyjne retrospektywne bez grupy kontrolnej w którym oceniano występowanie inhibitora po zastosowaniu infuzji ciągłej u pacjentów z hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Hemofilia A			
2. Wiek: bd		bd	
3. Pacjenci leczeni za pomocą ciągłej infuzji			
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• dawka			
• działania niepożądane		bd	
• występowanie inhibitora			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	7	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Leczenie doraźne Profilaktyka okołozabiegowa
Wiek w latach [średnia (zakres)]	bd		
Odsetek mężczyzn	100	Schemat leczenia	Bolus 50 U/kg Początkowa infuzja ciągła: 4 U/kg/h w celu utrzymania aktywności FVIII na poziomie 1 IU/ml
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagodna do ciężkiej	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	bd
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		3/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Kanada)	
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Musso 2008

Postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate Bayer u pacjentów z wcześniej leczoną ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Bez względu na wiek 2. Ciężka (FVIII:C <2%) hemofilia typu A		1. Nietolerancja, alergia lub nadwrażliwość na białka myszy, chomika lub innych składników preparatu	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba infuzji/jednostek</li> <li>• częstość krwawień</li> <li>• dawka</li> <li>• występowanie inhibitora FVIII</li> <li>• ocena skuteczności hemostatycznej</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	220 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Profilaktyka Leczenie doraźne (samooistne krwawienia, krwawienia związane z urazami, zabiegi, ITI)
Wiek w latach [średnia (zakres)]	23,6 (0,1-71)		
Odsetek mężczyzn	100	Schemat leczenia	Dawka i schemat leczenia wg uznania badacza z danego ośrodka
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<2% <sup>b</sup>	Okres obserwacji [średnia (SD)]	23 (4,5) mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>c</sup>		7/9	
Metoda analizy wyników		Analizowano pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku	
Utrata z badania (%)		5% (przyczyny opisano prawidłowo)	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania		Byer Health Care	

a) charakterystyka dotyczy 220 pacjentów; b) u 1 pacjenta wyjściowa wartość >2%; c) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## POTTER

Badanie obserwacyjne prospektywne bez grupy kontrolnej w którym porównywano profilaktykę wtórną z leczeniem doraźnym preparatem Kogenate Bayer u pacjentów z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka hemofilia typu A			bd
2. Wiek: bd			
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• liczba zastosowanych jednostek			bd
• liczba krwawień			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	58 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Profilaktyka wtórna Leczenie doraźne
Wiek w latach [zakres]	12-55		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	Profilaktyka wtórna: 20-30 IU/kg 3x tydz.
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	3 lata
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVB	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>		3/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		10,3% (brak opisu)	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Włochy)	
Sponsor badania		Bayer Schering Pharma	

a) charakterystyka dotyczy 52 pacjentów; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Powell 2007

Randomizowane, skrzyżowane, podwójnie zaślepięone badanie kliniczne, w którym oceniano bezpieczeństwo i farmakokinetykę preparatu Kogenate Bayer w porównaniu z pegylowaną formą tego preparatu u pacjentów wcześniej leczonych z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka (FVIII <1%) hemofilia typu A 2. Wiek: 12-60 lat 3. Pacjenci wcześniej leczeni z łącznym $\geq 200$ ED na produkty FVIII i $\geq 20$ ED w ciągu ostatnich 12 mies. 4. Brak inhibitora w wywiadzie (FVIII <0,6 BU/ml) 5. Brak objawów ciężkiego krwawienia w dniu infuzji 6. Brak leczenia w ciągu 4 dni przed rozpoczęciem badania		1. AIDS, nieprawidłowe funkcjonowanie nerek, aktywna choroba wątroby, anemia, trombocytopenia, 2. Inne niż hemofilia A zaburzenia hematologiczne 3. Wysokie ciśnienie 4. Dyslipidemia 5. Poważne reakcje na produkty FVIII w wywiadzie 6. Wcześniejsze leczenie w ciągu ostatnich 3 mies. Z zastosowaniem interferonów lub jakiegokolwiek leku będącego w fazie badań klinicznych 7. Reakcje alergiczne lub poważne reakcje na liposomy / pegylowana komponentę preparatu	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka i farmakodynamika</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	26	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer, pegylowana forma preparatu Profilaktyka
Wiek w latach [zakres]	12-60		
Odsetek mężczyzn	100	Schemat leczenia	35 IU/kg podane we wlewie z przepływem 5 ml w 22 ml/h (1 infuzja) następnie 5 ml w 44 ml/h przez 30 min
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	Okres obserwacji	24 dni
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA	
Ocena wg skali Jadad <sup>a</sup>		2/5	
Metoda analizy wyników		Analizowano pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (bezpieczeństwo)	
Utrata z badania (%)		3,8% (przyczyny opisane prawidłowo)	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania		Bayer HealthCare	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1).

**Rivard 2011**

Retrospektywne nieinterwencyjne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Kogenate Bayer w indukcji tolerancji immunologicznej u pacjentów z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka hemofilia typu A ze szczytowym poziomem inhibitora >5 BU 2. Pacjenci po ITI jakąkolwiek dawką Kogenate Bayer ≥9 mies. Lub do pozytywnego zakończenia terapii 3. Wiek: <8 lat w chwili rozpoczęcia ITI		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>skuteczność indukcji tolerancji immunologicznej</li> <li>działania niepożądane</li> <li>występowanie inhibitora</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	51 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Indukcja tolerancji immunologicznej
Wiek w latach [średnia (SD)]	bd		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	≥85 IU/kg/dobę lub <85 IU/kg/dobę
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji [mediana (zakres)]	1,8 lat (0,1-4,5)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>		4/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		37,2% (niepełny opis)	
Lokalizacja badania		bd	
Sponsor badania		bd	

a) charakterystyka dotyczy 32 pacjentów; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Rubinger 2008**

Nierandomizowane prospektywne badanie kliniczne bez grupy kontrolnej w którym oceniano występowanie inhibitora po zmianie wcześniejszego preparatu na Kogenate Bayer u pacjentów z łagodną do ciężkiej hemofilią typu A

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
--------------------	----------------------

1. łagodna do ciężkiej hemofilia typu A		1. problem z uzyskaniem próbek początkowych	
2. wiek: bd		2. problem z uzyskaniem próbek po zmianie preparatu	
3. pacjenci, u których doszło do zmiany wcześniejszego leczenia (Kogenate) na Kogenate Bayer		3. brak zmiany wcześniejszego leczenia na Kogenate Bayer	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
• występowanie inhibitora		bd	
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
Liczba pacjentów	460 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer bd
Wiek w latach [średnia (SD)]	16,8 (10,2)	Schemat leczenia	bd
Odsetek mężczyzn	bd	Kointerwencje	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Okres obserwacji	2 lata
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagodna do ciężkiej		
Wcześniejsze leczenie FVIII	tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	≤0,01 U/ml - >0,05 U/ml		
<b>Metodyka</b>			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>		7/9	
Metoda analizy wyników	Analizowano pacjentów, dla których zebrano dane zgodnie z protokołem		
Utrata z badania (%)	43,9% (przyczyny opisane prawidłowo)		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)		
Sponsor badania	Canadian Blood Services and Hema-Quebec/AHDC		

a) charakterystyka dotyczy 274 pacjentów; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Scharrer 2002

## Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność hemostatyczną preparatu Kogenate Bayer podczas zabiegów chirurgicznych u pacjentów z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wiek: <4 lata 2. Pacjenci wcześniej nieleczeni lub leczeni w minimalnym stopniu 3. Ciężka hemofilia typu A (FVIII <2%) 4. Brak innych niż hemofilia zaburzeń związanych z krzepnięciem krwi 5. Funkcjonowanie wątroby i nerek w normie 6. Pacjenci leczeni w stopniu minimalnym: <4 infuzje FVIII, brak inhibitora FVIII, przeprowadzona 10 min. ocena prawidłowego odzysku FVIII		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas leczenia pooperacyjnego</li> <li>• liczba infuzji</li> <li>• komplikacje okołozabiegowe</li> <li>• ilość utraconej krwi podczas zabiegu chirurgicznego</li> <li>• ocena skuteczności hemostatycznej</li> <li>• wystąpienie inhibitorów</li> <li>• działanie niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	7	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Leczenie okołozabiegowe
Wiek w latach [mediana (zakres)]	1,4 (1,1; 2,8)	Schemat leczenia [mediana (zakres)]	Dawkowanie wg zaleceń lekarza (93 IU/kg/dobę (51 - 235)) <sup>a</sup>
Odsetek mężczyzn	bd	Kointerwencje	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Okres obserwacji	24 mies.
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak (43%) <sup>b</sup>		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<2%		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVB	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>c</sup>		6/9	
Metoda analizy wyników		Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania		Bayer HealthCare	

a) wynik z badania; b) pozostali pacjenci nieleczeni; c) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).



## SHI 2007

## Nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Kogenate-Bayer u pacjentów z wcześniej leczoną ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wcześniejsze leczenie koncentratem FVIII 2. Wiek: >6 lat 3. Terapia doraźna w przypadku wystąpienia epizodów ostrych krwawień w wywiadzie		1. Obecność inhibitora FVIII podczas skriningu 2. Ostra nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>liczba, miejsce i czas wystąpienia krwawień</li> <li>skuteczność hemostatyczna</li> <li>działania niepożądane</li> <li>ocena prawidłowego odzysku FVIII</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	49	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate-Bayer Leczenie doraźne Standardowa profilaktyka
Wiek w latach [średnia ± SD]	26,7 (12,0)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Dawka każdej infuzji doraźnej była ustalana indywidualnie
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagodna, umiarkowana, ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	Okres obserwacji	bd
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<2%→5%		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM			IVC
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>			6/9
Metoda analizy wyników	Analizowano wszystkich włączonych pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę leku.		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)		
Sponsor badania	Bayer HealthCare		

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Spira 2006

Randomizowane skrzyżowane, pojedynczo zaślepięone badanie kliniczne zaprojektowane do oceny czasu wolnego od krwawień podczas profilaktyki preparatem Kogenate Bayer lub pegylowaną formą tego leku u pacjentów z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka (FVIII:C $\leq 1\%$ ) hemofilia A		1. Obecność inhibitora lub inhibitor obecny w wywiadzie	
2. Wiek: 18-60 lat		2. Działania niepożądane związane z FVIII lub nadwrażliwość na produkty krwiopochodne w wywiadzie	
3. Waga: 50-100 kg		3. Poziom płytek krwi $< 90 \times 10^9$ komórek/l	
4. Pacjenci leczeni doraźnie $\geq 150$ ED na wcześniejsze produkty FVIII lub $\geq 25$ ED na produkty FVIII w ciągu ostatniego roku przed rozpoczęciem badania		4. Współistniejące wyniszczające choroby lub objawy infekcji	
5. Pacjenci, którzy otrzymali $\geq 15$ infuzji w ciągu ostatniego roku		5. Pozytywny test aktywacji dopełniacza na podstawie próbki w czasie okresu przesiewowego. Test aktywacji dopełniacza polegał na pomiarze białka S z zastosowaniem techniki ELISA	
6. Pacjenci z krwawieniami/leczeniem $\geq 4$ epizodów/mies. Równomiernie rozłożonymi w ciągu każdego miesiąca, w okresie 3 ostatnich mies.		6. Uczestnictwo w badaniu klinicznym (leki, wyroby medyczne) w ciągu ostatnich 30 dni	
7. HIV-pozytywni ( $CD4 \geq 400$ komórek/ $\mu$ l)			
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• czas wolny od krwawień</li> <li>• dawka</li> <li>• występowanie inhibitora</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	24	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Profilaktyka
Wiek w latach [średnia (SD)]	Gr.1: 26,9 (8,1) Gr.2: 25,8 (7,3)		
Odsetek mężczyzn	100	Schemat leczenia	Gr1.: 25 IU/kg lub gr2.: 35 IU/kg
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	bd
Stopień ciężkości HA	bd		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	Okres obserwacji	bd
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	$\leq 1\%$		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		
Ocena wg skali Jadad <sup>a</sup>	1/5 <sup>b</sup>		
Metoda analizy wyników	Analizowano wyłącznie pacjentów przyjmujących leczenie zgodnie z protokołem		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (bd)		
Sponsor badania	Bayer HealthCare, OMRI Laboratories		

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1); b) przedstawiono ocenę wiarygodności dla całego badania.

## Spira 2008

Randomizowane skrzyżowane, pojedynczo zaślepienie badanie kliniczne zaprojektowane do oceny czasu wolnego od krwawień podczas profilaktyki preparatem Kogenate Bayer lub pegylowaną formą tego leku u pacjentów z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka (FVIII:C ≤1%) hemofilia A		1. Obecność inhibitora lub inhibitor obecny w wywiadzie	
2. Wiek: 18-60 lat		2. Działania niepożądane związane z FVIII lub nadwrażliwość na produkty krwiopochodne w wywiadzie	
3. Waga 50-100 kg		3. Poziom płytek krwi <90 x 10 <sup>9</sup> komórek/l	
4. Pacjenci leczeni doraźnie ≥150 CED i pacjenci, którzy otrzymali ≥15 infuzji w ciągu ostatniego roku		4. Współistniejące wyniszczające choroby lub objawy infekcji	
5. Pacjenci z udokumentowanym stosowaniem ≥25 CED innymi produktami w ciągu ostatniego roku		5. Pozytywny test aktywacji dopełniacza na podstawie próbki pobranej w czasie okresu przesiewowego. Test wykonany techniką ELISA	
6. Pacjenci z krwawieniami/leczeniem ≥4 epizodów/mies. Równomiernie rozłożonymi w ciągu każdego miesiąca, w okresie 3 ostatnich mies.		6. Pacjenci, u których stosowano profilaktykę	
		7. Uczestnictwo w badaniu klinicznym (leki, wyroby medyczne) w ciągu ostatnich 30 dni	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba dni wolnych od krwawień</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• występowanie inhibitora</li> </ul>			bd
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	16	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Profilaktyka
Wiek w latach [średnia (SD)]	30,1 (8,8)	Schemat leczenia	,35 IU/kg
Odsetek mężczyzn	100	Kointerwencje	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Okres leczenia	bd
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	≤1%		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA	
Ocena wg skali Jadad <sup>a</sup>		2/5 <sup>b</sup>	
Metoda analizy wyników	Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów		
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (bd)	
Sponsor badania		Bayer HealthCare	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1); b) przedstawiono ocenę wiarygodności dla całego badania.

## Stage I i II (Shirahata 2000)

Nierandomizowane, prospektywne badanie bez grupy kontrolnej w którym oceniano farmakokinetykę, skuteczność i bezpieczeństwo hemostatyczne preparatu Kogenate Bayer u pacjentów z wcześniej leczoną ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek koncentratem FVIII		1. Poziom kreatyniny >1,3 mg/dl	
2. Wiek: 12–55 lat, mężczyźni		2. Poziom ALT i AST >5 x ULN	
3. Ciężka (FVIII:C <1%) hemofilia typu A		3. Poziom hemoglobiny: <10 g/dl	
4. Pacjenci HIV-pozytywni: brak klinicznych objawów AIDS, liczba limfocytów CD4 >400 $\mu\text{L}^{-1}$		4. Liczba płytek krwi: < 100 000 $\mu\text{L}^{-1}$	
5. Brak inhibitora FVIII (BU > 0,6)		5. Inne niż hemofilia zaburzenia krzepnięcia krwi	
		6. Ciśnienie rozkurczowe krwi $\geq 100$ mmHg niekontrolowane żadnymi lekami	
		7. Nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie	
		8. Konieczność leczenia przed infuzją FVIII (np. Przeciwhistaminowe)	
		9. Stosowanie jakichkolwiek leków będąc w fazie testów klinicznych na 6 mies. Przed rozpoczęciem badania	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>farmakokinetyka</li> <li>ocena prawidłowego odzysku FVIII</li> <li>wyniki biochemiczne badania krwi</li> <li>liczba i miejsce wystąpienia krwawień</li> <li>liczba infuzji</li> <li>ocena skuteczności hemostatycznej</li> <li>obecność inhibitora</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	5	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Profilaktyka
Wiek w latach [średnia (zakres)]	32 (15; 43)	Schemat leczenia	Dawka 20-40 IU/kg* Pacjenci stosowali 3 infuzje/tydz.
Odsetek mężczyzn	100%	Kointerwencje	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Okres obserwacji	Stage I: bd; Stage II: 4 tyg.
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	$\leq 5\%$		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		6/9	
Metoda analizy wyników	Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów.		
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		bd (Japonia)	
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Stage III (Yoshioka 2001)

Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano długookresową skuteczność i bezpieczeństwo hemostatyczne preparatu Kogenate Bayer u pacjentów z wcześniej leczoną ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Wcześniejsze leczenie jakimkolwiek koncentratem FVIII		1. Obecność inhibitora FVIII (BU $\geq$ 0,6)	
2. Wiek: 12–55 lat		2. Poziom kreatyniny $>1,3$ mg dl <sup>-1</sup>	
3. Ciężka (FVIII:C $<1\%$ ) lub umiarkowana (FVIII:C $\leq 5\%$ ) hemofilia typu A		3. Poziom transaminazy szczeniowo-octowej i glutaminowo-pirogronianowej 5-krotnie wyższy od górnej granicy normy	
4. Pacjenci HIV-pozytywni: brak klinicznych objawów AIDS, liczba limfocytów CD4 $>400$ $\mu\text{L}^{-1}$		4. Poziom hemoglobiny: $<10$ g dl <sup>-1</sup>	
		5. Liczba płytek krwi: $<100\,000$ $\mu\text{L}^{-1}$	
		6. Inne niż hemofilia zaburzenia krzepnięcia krwi	
		7. Ciśnienie rozkurczowe krwi $\geq 100$ mmHg niekontrolowane żadnymi lekami	
		8. Nadwrażliwość na FVIII w wywiadzie	
		9. Leczenie interferonem lub inhibitorem proteazy przed rozpoczęciem badania	
		10. Konieczność leczenia przed infuzją FVIII (np. Przeciwhistaminowe)	
		11. Stosowanie jakichkolwiek leków będąc w fazie testów klinicznych na 6 mies. Przed rozpoczęciem badania	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena prawidłowego odzysku FVIII</li> <li>wyniki biochemiczne badania krwi</li> <li>liczba i miejsce wystąpienia krwawień</li> <li>liczba infuzji</li> <li>ocena skuteczności hemostatycznej</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	20	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Leczenie doraźne
Wiek w latach [średnia $\pm$ SD]	26,8 (9,6)	Schemat leczenia	Dawka w zakresie 10-50 IU/kg Pacjenci mogli stosować do 3 infuzji/dzień w przypadku niewystarczającej hemostazy.
Odsetek mężczyzn	bd	Kointerwencje	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Okres obserwacji	$\geq 24$ tyg.
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Umiarkowana, ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		7/9	
Metoda analizy wyników	Analizowano wszystkich włączonych do badania pacjentów.		
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Japonia)		
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

<b>Vidovic 2010</b>			
<b>Postmarketingowe, prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano satysfakcję pacjentów przed i po zmianie systemu rozpuszczania preparatu Kogenate Bayer u pacjentów hemofilią typu A</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
12. Łagodna do ciężkiej hemofilia typu A 13. Wiek: dorośli i dzieci		bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane</li> <li>• występowanie inhibitora</li> </ul>		bd	
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
Liczba pacjentów	315 <sup>a</sup>	<b>Interwencja i rodzaj terapii</b>	Kogenate Bayer Profilaktyka standardowa, Leczenie dorażne Terapia dostosowana (inhibitor)
Wiek w latach [średnia (SD)]	22,5 (16,1)		
Odsetek mężczyzn	100		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	<b>Schemat leczenia</b>	bd
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagodna do ciężkiej	<b>Kointerwencje</b>	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%	<b>Okres obserwacji</b>	3 mies. lub ≥ 20 ED
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>		IVC	
<b>Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE<sup>b</sup></b>		7/9	
<b>Metoda analizy wyników</b>	Analizowano pacjentów otrzymujących leczenie preparatem z nową formułą rozpuszczania		
<b>Utrata z badania (%)</b>	2,9% (przyczyny opisane prawidłowo)		
<b>Lokalizacja badania</b>	wieloośrodkowe (Europa)		
<b>Sponsor badania</b>	bd		

a) charakterystyka dotyczy 306 pacjentów; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Young 2009

Prospektywne, postmarketingowe badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano długookresową skuteczność i bezpieczeństwo hemostatyczne preparatu Kogenate Bayer u pacjentów z wcześniej leczoną hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka lub umiarkowana hemofilia typu A 2. Co najmniej jedna dawka Kogenate Bayer		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena pacjenta i badacza skuteczności leczenia</li> <li>ocena prawidłowego odzysku FVIII</li> <li>wystąpienie inhibitora FVIII</li> <li>wyniki badań biochemicznych</li> <li>ocena pacjenta i badacza tolerancji leczenia</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	70	Interwencja i rodzaj terapii	Kogenate Bayer Leczenie dorażne Profilaktyka Profilaktyka okołozabiegowa i inne
Wiek w latach [średnia ± SD]	20,3 (15,6)		
Odsetek mężczyzn	100%	Schemat leczenia	Dawka i schemat leczenia wg zaleceń lekarza
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagodna, umiarkowana, ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%–>5%	Okres obserwacji	12 mies. 11 (3) <sup>a</sup> mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>		6/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Tajwan)	
Sponsor badania		Bayer HealthCare	

a) średnia (SD); b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## ADVATE PASS EU / USA (Oldenburg 2010, Luu 2008,)

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność preparatu Advate stosowanego w profilaktyce lub leczeniu doraźnym u pacjentów z hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
1. Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką hemofilią typu A (FVIII $\leq$ 5%) w dowolnym wieku niezależnie od statusu wcześniejszego leczenia (PUP lub PTP) 2. Brak inhibitora na poziomie $\geq$ 1 BU w momencie kwalifikacji do badania (dotyczy ośrodków z USA) 3. Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię ADVATE		x		
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa		
<ul style="list-style-type: none"> <li>ocena efektywności hemostatycznej dokonywana przez lekarza za pomocą 4-stopniowej skali</li> <li>dowolne działania niepożądane, w tym również ciężkie</li> <li>obecność inhibitora</li> <li>miano inhibitora</li> </ul>		bd		
Charakterystyka populacji			Interwencja	
Liczba pacjentów	Leczenie doraźne	224 <sup>a</sup>	<b>Advate</b> Leczenie doraźne lub profilaktyka długoterminowa	
	Profilaktyka	297 <sup>b</sup>		
Wiek w latach n (%)	<12 lat	156 (29,9)		<b>Interwencja i rodzaj terapii</b> Schemat leczenia
	12 do <16 lat	54 (10,4)		
	$\geq$ 16 lat	309 (59,3)		
Odsetek mężczyzn		518 (99,4%)	Profilaktyka: średnia dawka 29,1 IU/kg, średnia liczba infuzji/tydz.: 2,8 Leczenie doraźne: bd	
Wiek w chwili zdiagnozowania HA		bd		
Czas trwania HA w latach		bd		
Stopień ciężkości HA <sup>c</sup>	Ciężka	366 (70,2%)	<b>Kointerwencje</b> bd	
	Umiarkowanie ciężka	86 (16,5%)		
	Umiarkowana	60 (11,5%)		
	Łagodna	9 (1,7%)		
Wcześniejsze leczenie FVIII		TAK (95%) NIE (5%)		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII		>5%–<1%	<b>Okres obserwacji</b> 12 mies.	
Metodyka				
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVB		
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>d</sup>		7/9		
Metoda analizy wyników		W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie		
Utrata z badania (%)		Przyczyny utraty opisane prawidłowo 44/521 (8%)		



**ADVATE PASS EU / USA (Oldenburg 2010, Luu 2008,)**

<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Europa oraz Stany Zjednoczone)
<b>Sponsor badania</b>	Baxter HealthCare

a) w trakcie badania 31 pacjentów (14%) zmieniło jednokrotnie lub kilkakrotnie rodzaj interwencji na profilaktykę długoterminową; b) w trakcie badania 11 pacjentów otrzymujących profilaktykę długoterminową dokonało jednorazowej lub kilkakrotnej zamiany na terapię doraźną; c) ciężka (FVIII <1%), umiarkowanie ciężka (FVIII 1%-<2%), umiarkowana (FVIII 2%-<5%), łagodna (FVIII >5%); d) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Bacon-2011**

Retrospektywne badanie nierandomizowane ukierunkowane na ocenę ryzyka rozwoju inhibitora w populacji pacjentów, którzy zmienili dotychczasowe leczenie na Advate

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Hemofilia typu A 2. Pacjenci, wcześniej leczeni $\geq 1$ innym czynnikiem i którzy zmienili dotychczasową terapię na Advate 3. Regularne stosowanie czynnika FVIII oraz zapotrzebowanie na terapię w okresie obserwacji przypadającym na badanie		x	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• obecność inhibitora		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów		113	
Wiek w latach (n)	<18 r.ż	37	<b>Advate</b> Leczenie doraźne (n = 42) lub profilaktyka długoterminowa (n = 71)
	$\geq 18$ r.ż	76	
	Odsetek mężczyzn		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA		bd	
Czas trwania HA w latach		bd	
Stopień ciężkości HA (n)	Łagodna	8	<b>Schemat leczenia</b> bd
	Umiarkowana	4	
	Ciężka	101	
Wcześniejsze leczenie FVIII		TAK (100%)	
Wyjściowa wartość poziomu FVIII		bd	
		<b>Okres obserwacji</b>	30 mies. (lipiec 2006-grudzień 2008)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wiarygodności wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>4</sup>		4/9	
Metoda analizy wyników		W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy w latach 2006-2008 były leczeni regularnie Advate	

Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wielkośrodkowe (na terenie Irlandii)
Sponsor badania	Baxter Bioscience Investigator Initiated Clinical Research Catalyst

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

### Blanchette 2008

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano właściwości farmakokinetyczne, skuteczność oraz bezpieczeństwo immunogenności preparatu Advate u dzieci z ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci ze zdiagnozowana ciężką lub umiarkowanie ciężką hemofilią A,		1. Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia A,	
2. Poziom wyjściowy czynnika VIII równy lub mniejszy od 2%,		2. Pacjenci z inhibitorem	
3. Wiek poniżej 6 lat.		3. Pacjenci u których w przeszłości wystąpił inhibitor	
4. Ekspozycja na inne koncentraty czynnika VIII przez mniej niż 50 dni.			
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień dostawowych, domięśniowych, do innych tkanek miękkich,</li> <li>• liczba krwawień pourazowych, samoistnych,</li> <li>• zmiany parametrów krzepnięcia krwi,</li> <li>• zmiana BMI,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	52	Interwencja i rodzaj terapii	Advate; standardowa profilaktyka zmodyfikowana profilaktyka leczenie dorażne
Wiek w latach (średnia ± SD)	3,1 (1,5)		
Odsetek mężczyzn	98,1%	Schemat leczenia	standardowa profilaktyka: 3 lub 4 iniekcje na tydzień; średnia dawka 34,2 (5,3) IU/kg mc
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		zmodyfikowana profilaktyka: 1, 2, 3, 4 lub więcej iniekcji na tydzień; średnia dawka 48,8 (21,6) IU/kg mc
Czas trwania HA w latach	bd		leczenie dorażne: 34,7 IU/kg
Stopień ciężkości HA	Ciężki lub umiarkowanie ciężki	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	386 (141–933) dni
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		7/9	
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do pacjentów, którzy otrzymali ≥ dawkę leku		

**Blanchette 2008**

<b>Utrata z badania (%)</b>	0%
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Kanada)
<b>Sponsor badania</b>	Baxter Healthcare Corporation

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Blažek 2009\***

Rejestr pacjentów stosujących Advate prowadzony w jednym ośrodku w Czechach od roku 2005

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
ND		ND	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obecność inhibitora</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	10	Interwencja i rodzaj terapii	Advate w profilaktyce i leczeniu doraźnym
Wiek w latach (średnia ± SD)	bd		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	bd
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	≥ 4 lata
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE		Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe	
Sponsor badania		bd	

a) badanie dostępne wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych

Den Uijl 2009

**Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność preparatu Advate u osób z wcześniej leczoną hemofilią typu A**

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień,</li> <li>• liczba krwawień odstawowych,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• ciężkie działania niepożądane,</li> <li>• liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor,</li> <li>• zmiana masy ciała.</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	82		
Wiek w latach [mediana (zakres)]	profilaktyka: 21(12-39) leczenie doraźne: 39 (19-59)	Interwencja i rodzaj terapii	Advate; profilaktyka leczenie doraźne
Odsetek mężczyzn	bd		profilaktyka: średnio 41 (35-54) IU/kg <sup>-1</sup> /tydzień
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	leczenie doraźne: 20-40 IU kg <sup>-1</sup>
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagoda, umiarkowana, ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji [mediana]	5 lat (175 pacjentolat)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVA	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		6/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Holandia)	
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## DI Paola 2007

## Randomizowane badanie kliniczne, skrzyżowane w którym porównywano skuteczność preparatów ReFacto z Advate u osób z wcześniej leczoną hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci z hemofilią A, 2. Poziom wyjściowy czynnika VIII równy lub mniejszy od 1%, 3. ALT, ASP $\leq$ pięciokrotnej wartości normy 4. Bilirubina $\leq$ 2 mg dl-1 5. Poziom kreatyniny w surowicy $\leq$ 1,25 normy 6. Liczba płytek $>$ 100 000/ $\mu$ l 7. Liczba leukocytów CD4 $\geq$ 200/ $\mu$ l-1 8. Czas protrombinowy $\leq$ 1,25 dolnej granicy normy		1. Pacjenci, u których występował w przeszłości inhibitor 2. Ekspozycja na inne preparaty czynnika VIII na mniej niż 72 godziny przed rozpoczęciem badania 3. Zabieg chirurgiczny na mniej niż 30 dni przed rozpoczęciem badania 4. Zabieg chirurgiczny planowy w czasie badania 5. Nadwrażliwość na jakikolwiek czynnik VIII, 6. Nadwrażliwość na alergeny mysie lub pochodzące od chomika 7. Jakiegokolwiek czynniki powodujące udział w badaniu niewskazany, takie jak częste krwawienia, uniemożliwiające 3 dniowy washout 8. Zły dostęp dożylny 9. Nieustabilizowana terapia HAART	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień,</li> <li>• zmiany parametrów krzepnięcia krwi,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor,</li> <li>• czas półtrwania preparatów.</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	18	Interwencja i rodzaj terapii	ReFacto vs Advate
Wiek w latach [mediana (zakres)]	30 (19–72)		
Odsetek mężczyzn	100%	Schemat leczenia	W pierwszym okresie pacjenci otrzymywali iniekcję preparatu ReFacto lub Advate, w drugim okresie, po okresie washout badani otrzymywali drugi preparat
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	$\leq$ 1%	Okres obserwacji	około 2 tygodnie
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		II A	
Ocena wg skali Jadad <sup>a</sup>		3/5	
Metoda analizy wyników		ITT	
Utrata z badania (%)		0%	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Holandia)	
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1).

## Gomperts 2004

## Rejestr ukierunkowany na ocenę bezpieczeństwa stosowania Advate i Recombinate

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• ciężkie działania niepożądane,</li> <li>• liczba pacjentów, u których wystąpił inhibitor</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	bd	Interwencja i rodzaj terapii	Advate; Recombinate
Wiek w latach	bd		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	Brak dokładnego opisu schematu leczenia; brak dokładnych dawek preparatów: 25-40 IU/kg masy ciała
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	12 mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE		Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych	
Metoda analizy wyników		nd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania		bd	

## Gruppo 2006

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Advate w dłuższym okresie obserwacji u osób z wcześniej leczoną hemofilią typu A

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
bd	bd

**Gruppo 2006**

Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• utrata z powodu działań niepożądanych.</li> </ul>		Ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Advate w dłuższym okresie obserwacji.	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	82	Interwencja i rodzaj terapii	Advate; profilaktyka leczenie doraźne
Wiek w latach	<16		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Leczenie przedzabiegowe; 25–40 IU/kg
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji [średnia]	≥ 75 ED (617,5 dni)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		5/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Negrier 2008**

Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Advate podczas zabiegów chirurgicznych u osób z wcześniej leczoną hemofilią typu A

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek ≥ 5 r.ż.,</li> <li>2. Hemofilia a z poziomem czynnika VIII ≤ 2% wartości prawidłowej,</li> <li>3. ≥150 dni ekspozycji na FVIII,</li> <li>4. Wymagane zastosowanie procedury chirurgicznej / stomatologicznej.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nadwrażliwość na Recombinate,</li> <li>2. Zaburzenia hemostazy niezwiązane z hemofilią A,</li> <li>3. Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym,</li> <li>4. Obecność oznaczalnego poziomu inhibitora dla czynnika viii w trakcie włączania do badania,</li> <li>5. Poziom inhibitora dla czynnika VIII &gt; 1,0 BU w wywiadzie.</li> </ol>

## Negrier 2008

Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• odsetek zabiegów z około zabiegową oceną skuteczności hemostaticznej doskonała/dobra,</li> <li>• odsetek zabiegów z po zabiegową oceną skuteczności hemostaticznej doskonała/dobra,</li> <li>• odsetek zabiegów z oceną skuteczności hemostaticznej podczas usuwania drenu z rany doskonała/dobra,</li> <li>• poziom utraty krwi w trakcie zabiegu,</li> <li>• odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostaticznej doskonała/dobra,</li> <li>• odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostaticznej dostateczną,</li> <li>• odsetek krwawień pooperacyjnych, w których stwierdzono brak efektu leczenia,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• ciężkie działania niepożądane.</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	59		
Wiek w latach [zakres (odsetek)]	Wiek pacjentów: 3 pacjentów: 2-12 lat (5,1%) 6 pacjentów: 12-16 lat (10,2%) 50 pacjentów >16 lat (84,7%)	Interwencja i rodzaj terapii	Advate; Profilaktyka okołozabiegowa
Odsetek mężczyzn	100%		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	bolus: dawka przed zabiegiem, mająca na celu zwiększenie osoczowego poziomu czynnika VIII do 60-100% dla procedur dentystrycznych i do 80-120% dla pozostałych procedur, ciągły wlew w pompie z szybkością $\geq 0,4$ ml/h (wlew początkowy 4 IU/kg/h u chorych > 12 r.ż. i 5 IU/kg/h u chorych 5-12 r.ż.0, po dużych zabiegach infuzja Advate utrzymywana do 6 tyg. po zabiegu, w przypadku pozostałych procedur do 2 tyg. po zabiegu; dawka: 822-910 IU/kg
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	Toczenie KKCz, FFP, leczenie antyfibrynolityczne
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	12 mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB		
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	7/9		
Metoda analizy wyników	bd		
Utrata z badania (%)	13%		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)		



**Negrier 2008**

Sponsor badania

bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**PAIR (Spotts 2009, Spotts 2010, Spotts 2011)****Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej ukierunkowane na monitorowanie incydentów związanych z wytwarzaniem inhibitora u pacjentów stosujących Advate**

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Hemofilia typu A			
2. Brak ograniczeń związanych z wiekiem, stopniem ciężkości choroby oraz miana inhibitora		x	
3. Brak wcześniejszej terapii Advate w ITI, która zakończyła się niepowodzeniem			
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• obecność inhibitora		bd	
• działania niepożądane			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	40	Interwencja i rodzaj terapii	Advate stosowane w indukcji tolerancji immunologicznej
Wiek w latach: średnia $\pm$ SD	bd		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	Ustalany przez badacza
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	TAK		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	>12 mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE	Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych		
Metoda analizy wyników	bd		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe		
Sponsor badania	bd		

**PAIR JAP (Matsushita 2011)**

Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej ukierunkowane na monitorowanie incydentów związanych z wytwarzaniem inhibitora u pacjentów z populacji japońskiej stosujących Advate

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Hemofilia typu A 2. Brak ograniczeń związanych z wiekiem, stopniem ciężkości choroby oraz mianem oraz czasem od wystąpienia inhibitora 3. Brak wcześniejszej terapii Advate w ITI	x

Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
<ul style="list-style-type: none"> <li>obecność inhibitora</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>	bd

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	12	Interwencja i rodzaj terapii	Advate stosowane w indukcji tolerancji immunologicznej
Wiek w latach: mediana	4 lata		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	bd
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	bd
Stopień ciężkości HA	Ciężka (100%) <sup>a</sup>		
Wcześniejsze leczenie FVIII	TAK	Okres obserwacji	>12 mies.

**Metodyka**

Typ i podtyp badania wg AOTM	IVC
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE	Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych
Metoda analizy wyników	bd
Utrata z badania (%)	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe
Sponsor badania	bd

a) FVIII&lt;1%

**PASS JAP**

Prospektywne, porejestacyjne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej ukierunkowane na ocenę efektywności klinicznej Advate w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Hemofilia typu A 2. Dowolny wiek oraz dowolna liczba ED	x

<b>PASS JAP</b>				
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>		
• Obecność inhibitora		bd		
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>		
Liczba pacjentów	362	Interwencja i rodzaj terapii	Advate w profilaktyce długoterminowej i leczeniu doraźnym	
Wiek w latach: średnia $\pm$ SD	25,1 $\pm$ 17,4			
Odsetek mężczyzn	bd			
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	Zgodny z rzeczywistą praktyką kliniczną	
Czas trwania HA w latach	bd			
Stopień ciężkości HA (n)	Ciężka/ umiarkowana	82,6%	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	TAK			
Wyjściowa wartość poziom u FVIII	bd	Okres obserwacji	6-24 mies. (średnio: 15 $\pm$ 7,9 mies.)	
<b>Metodyka</b>				
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC		
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		5/9		
Metoda analizy wyników	W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy w latach 2006-2008 byli leczeni regularnie Advate			
Utrata z badania (%)	bd			
Lokalizacja badania	Wielkoośrodkowe (na całej Japonii)			
Sponsor badania	bd			

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

<b>Shapiro 2006</b>	
<b>Dane z 2 prospektywnych badań nierandomizowanych bez grup kontrolnych, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Advate przed zabiegami chirurgicznymi pacjentów z wcześniej leczoną hemofilią typu A</b>	
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
bd	bd
<b>Oceniane punkty końcowe</b>	<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• utrata z powodu działań niepożądanych.</li> </ul>	Skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Advate w zakresie w leczeniu przedzabiegowym

<b>Shapiro 2006</b>			
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
Liczba pacjentów	18	Interwencja i rodzaj terapii	Advate; Leczenie przedzabiegowe
Wiek w latach	<16 lat		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Leczenie przedzabiegowe; bd odnośnej dawki
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	bd
<b>Metodyka</b>			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		5/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania		Baxter Healthcare Corporation	
a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).			
<b>Takedani 2010</b>			
<b>Prospektywne badanie nierandomizowane którym porównywano preparatu Advate, Kogenate-Bayer oraz Cross-Eight M u pacjentów z hemofilią typu A podczas zabiegu całkowitej alloplastyki stawu</b>			
<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
bd		bd	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• właściwości farmakokinetyczne preparatów</li> <li>• okołozabiegowy poziom FVIII</li> <li>• utrata krwi podczas zabiegu</li> <li>• wskaźnik ciągłości infuzji</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		bd	

Takedani 2010			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	17 <sup>a</sup>		
Wiek w latach (średnia ± SD)	Advate: 44,3 (7,5) Kogenate: 39,7 (12,9)	Interwencja i rodzaj terapii	Advate, Kogenate-Bayer Leczenie okołozabiegowe
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Bolus koncentratu FVIII został podany na 30–60 min. przed rozpoczęciem zabiegu chirurgicznego. Dawkę obliczono w odniesieniu do utrzymania FVIII na poziomie 80–100%. Podczas zabiegu zastosowano infuzję ciągłą w celu utrzymania poziomu FVIII na 80–100%.
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	Przed- i okołoperacyjne (7 dni)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM			IIIB
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>			6/9
Metoda analizy wyników			bd
Utrata z badania (%)			bd
Lokalizacja badania			Jednośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania			bd
a) wykonano 28 zabiegów chirurgicznych, w trakcie których przy 7 stosowano Kogenate-Bayer, a przy 9 Advate; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).			
Tang 2009 <sup>a</sup>			
Restrospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej (seria przypadków którego celem była ocena standardów postępowania w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z hemofilią typu A <sup>a</sup>			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Hemofilia typu A 2. Wskazanie do przeprowadzenia zabiegu kardiochirurgicznego		x	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• utrata krwi w trakcie zabiegu • obecność inhibitora • działania niepożądane		bd	

Tang 2009 <sup>a</sup>			
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	4/6 <sup>b</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Advate stosowane w profilaktyce okołozabiegowej przed zabiegiem dawka 3000IU (n = 1) oraz 4000 IU (n = 3) po zabiegu: dawka 1000 (n = 2) lub 2000 IU (n = 2)
Wiek w latach (średnia)	65,25		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	bd
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	Leki przeciwzakrzepowe i przeciwplatekcyjne stosowane w okresie pooperacyjnym
Stopień ciężkości HA	Łagodna: 3 Umiarkowana: 1		
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wjściowa wartość poziomu FVIII	0,03-0,25 IU ml <sup>-1</sup>	Okres obserwacji	24 dni <sup>c</sup>
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVB	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>d</sup>		4/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe	
Sponsor badania		bd	

a) wyniki odnoszono do danych historycznych w populacji pacjentów bez hemofilii, w celu zidentyfikowania najważniejszych czynników ryzyka towarzyszących zabiegom; b) dwóch pacjentów otrzymywało inny czynnik: jeden Kogente, drugi natomiast ReFacto; c) łączna długość terapii substytucyjnej dla wszystkich zabiegów; d) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

#### Tarantino 2004

Randomizowane badanie kliniczne porównujące właściwości farmakokinetyczne preparatów Advate i Recombinate u osób z wcześniej leczoną hemofilią typu A (część I)  
Prospektywne badanie nierandomizowane oceniające skuteczność preparatu Advate u osób z wcześniej leczoną hemofilią typu A (część II)

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Poziom czynnika VIII mniejszy lub równy 2% normy</li> <li>2. Wcześniejsze leczenie trwające minimum 150 dni (ED)</li> <li>3. Wiek minimum 10 lat</li> <li>4. Masa ciała powyżej 35 kg</li> <li>5. Osoby z HIV-1, jeśli poziom ich limfocytów CD4+ był większy lub równy 400 mm<sup>-3</sup>, zmierzony w dwóch kolejnych badaniach na ponad 12 miesięcy wcześniej przed zakwalifikowaniem do badania</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Nadwrażliwość na RECOMBINATE (R-FVIII)</li> <li>2. Trwające lub planowane leczenie preparatami immunomodulacyjnymi</li> <li>3. Chroniczna choroba wątroby</li> <li>4. Obecność inhibitora czynnika VIII (przy randomizacji)</li> <li>5. Wystąpienie inhibitora w przeszłości o stężeniu większym niż 1 BU</li> </ol>

## Tarantino 2004

Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień,</li> <li>• liczba pacjentów u których wystąpiły krwawienia,</li> <li>• liczba pacjentów u których wystąpił inhibitor,</li> <li>• działania niepożądane,</li> <li>• średnia liczba krwotoków występujących u pacjenta (w skali roku)</li> </ul>		Wykazanie biorównoważności preparatów Advate i Recombinate oraz zaprezentowanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa preparatu Advate.	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	111 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Advate (rAHF-PFM) vs Recombinate (część I); Advate (rAHF-PFM); (część II)
Wiek w latach [mediana (zakres)]	18 (10-65)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Advate, Rekombinate: średnia dawka 50 IU/kg <sup>-1</sup> Advate: 3 razy na tydzień lub co drugi dzień dawka: 25-40 IU/kg masy ciała W szczególnych przypadkach podawano dawkę większą niż 40 IU/kg (np. zwiększona aktywność fizyczna)
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	96,4% pacjentów <1% normy 3,6% pacjentów: 1-2% normy	Okres obserwacji	72 godz. (część I) 75 dni (część II)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA (część I)		
Ocena wiarygodności <sup>b</sup>	2/5 (część I); 7/9 (część II)		
Metoda analizy wyników	PP (w części I)		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Japonia, UE)		
Sponsor badania	Baxter Healthcare Corporation		

a) analizowano pacjentów, którzy otrzymali  $\geq 1$  infuzję (n = 108); b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1; Tabela 2).

## Valentino 2009

## Seria przypadków pacjentów z hemofilią typu A poddawanych indukcji tolerancji immunologicznej

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana hemofilia A, 2. Obecność inhibitora dla czynnika VIII, 3. Wskazania do indukcji tolerancji immunologicznej.	bd

Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom inhibitora przy rozpoczęciu indukcji tolerancji immunologicznej,</li> <li>• szczytowy poziom inhibitora w trakcie indukcji tolerancji immunologicznej,</li> <li>• poziom inhibitora po zakończeniu indukcji tolerancji immunologicznej,</li> <li>• czas trwania indukcji do momentu osiągnięcia tolerancji immunologicznej,</li> <li>• liczba skutecznych indukcji ogółem,</li> <li>• liczba indukcji w toku ogółem,</li> <li>• liczba nieskutecznych indukcji ogółem,</li> <li>• liczba skutecznych indukcji u pacjentów z wysokim poziomem inhibitora,</li> <li>• liczba skutecznych indukcji u pacjentów z niskim poziomem inhibitora,</li> <li>• liczba skutecznych indukcji u pacjentów w grupie ze złą prognozą,</li> <li>• liczba skutecznych indukcji w grupie pacjentów z dobrą prognozą,</li> <li>• działania niepożądane.</li> </ul>	Zastosowanie Advate w celu indukcji tolerancji immunologicznej

Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	12	Interwencja i rodzaj terapii	Advate; Indukcja tolerancji immunologicznej
Wiek w latach (średnia ± SD)	bd		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	100 IU/kg 4x/tydzień – 6 pacjentów, 100 IU/kg 3x/tydzień – 2 pacjentów, 200 IU/kg 4x/tydzień – 4 pacjentów.
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka (100%)	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	Czas trwania terapii do osiągnięcia tolerancji: Średnio 5,5 miesiące (mediana 4,0 miesiące).

Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>	4/9
Metoda analizy wyników	nd
Utrata z badania (%)	nd
Lokalizacja badania	USA



## Valentino 2009

Sponsor badania

bd

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Valentino 2011<sup>a</sup>

Prospektywne badanie ukierunkowane na ocenę efektywności terapii dorażnej (I faza bez grupy kontrolnej) oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch form profilaktyki (II faza randomizowana) z zastosowaniem preparatu Advate w populacji pacjentów z hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Hemofilia typu A w stopniu umiarkowanym lub ciężkim		1. Nadwrażliwość na koncentraty czynnika VIII oraz (w tym białka pochodzenia zwierzęcego)	
2. $\geq 150$ ED na czynniki FVIII		2. miano inhibitora $\geq 0,6$ BU w wywiadzie oraz $\geq 0,4$ w momencie skringingu	
3. Wiek 7-65 r.ż		3. Inna wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna	
4. Stosowanie terapii dorażnej $\geq 12$ mies. przed włączeniem do badania		4. Stosowanie leków immunomodulujących na 60 dni przed rozpoczęciem badania	
5. $\geq 8$ epizodów krwawień dostawowych w przeciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie		5. wcześniejsze stosowanie Advate w ramach innych badań klinicznych lub udział w jakimkolwiek innym badaniu na 30 dni przed rozpoczęciem rekrutacji	
		6. choroba współistniejąca wymagająca poważnych zabiegów chirurgicznych	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• roczna częstość krwawień</li> <li>• liczba krwawień</li> <li>• skuteczność hemostatyczna</li> <li>• obecność inhibitora</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>			bd
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	82	Interwencja i rodzaj terapii	Advate w profilaktyce standardowej lub zmodyfikowanej i leczeniu dorażnym
Wiek w latach: mediana (zakres)	26 (7-59)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	<u>Profilaktyka standardowa:</u> 20-40IU/kg co 48 $\pm$ 6 godz. <u>Profilaktyka zmodyfikowana:</u> 20-80 IU/kg co 72 $\pm$ 6 godz.
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Umiarkowana lub ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	TAK		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	18 miesięcy, w tym 6 miesięcy w fazie I oraz 12 miesięcy w fazie II
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		I faza (IIC) II faza (IIA/IIIB) <sup>a</sup>	
Ocena wiarygodności	Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych		
Metoda analizy wyników	bd		

Valentino 2011*			
Utrata z badania (%)	Przyczyny utraty opisane w sposób niewyczerpujący Utrata z powodu AEs: 0/82		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe		
Sponsor badania	bd		
a) badanie dostępne wyłącznie w formie doniesień konferencyjnych; b) na podstawie informacji przedstawionych w abstrakcie			
Zhang 2011			
Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej, w którym oceniano skuteczność, bezpieczeństwo i immunogenność preparatu Advate u pacjentów z hemofilią typu A			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wiek 6-65 r.ż</li> <li>2. Hemofilia typu A</li> <li>3. Leczenie czynnikami VIII w wywiadzie</li> <li>4. Wszyscy pacjenci z hemofilią typu A z nagłym epizodem krwotocznym wymagającym podania FVIII</li> </ol>		x	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba infuzji i dawek leku oraz przyczyna podania</li> <li>• miejsce wystąpienia krwawienia</li> <li>• ocena odpowiedzi na leczenie</li> <li>• ocena prawidłowego odzysku FVIII</li> <li>• wystąpienie inhibitora</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• ciężkie działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacja		Interwencja	
Liczba pacjentów	58	Interwencja i rodzaj terapii	Advate Leczenie doraźne
Wiek w latach (średnia ± SD)	24 (11,7)	Schemat leczenia	Wymagana dawka obliczana była na podstawie wzoru: masa ciała (kg) x pożądany wzrosty poziomu FVIII (IU/dL <sup>-1</sup> lub % prawidłowego poziomu) x 0,5 (IU/kg <sup>-1</sup> / IU/dL <sup>-1</sup> )
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	bd
Stopień ciężkości HA	Łagodna, umiarkowana, ciężka	Okres obserwacji	6 mies.
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	>5%–<1%		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB		
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE*	7/9		
Metoda analizy wyników	Analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku		

**Zhang 2011**

<b>Utrata z badania (%)</b>	4/58 (7%) Nie opisano przyczyn utraty z badania
<b>Lokalizacja badania</b>	Chiny
<b>Sponsor badania</b>	Baxter Healthcare Corporation oraz Young fund of Peking Union Medical Collage (2010) i Tianjin Municipal Science and Technology (08ZCKT-03200)

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Gringeri 2006**

Retrospektywne badanie obserwacyjne mające na celu ocenę immunogenności preparatu Emoclot oraz częstość infekcji wirusowych u pacjentów z nieleczoną lub leczoną w minimalnym stopniu hemofilią typu A.

<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>	
1. Ciężka (FVIII<1%) lub umiarkowana hemofilia typu A (1–5%)		1. Łagodna hemofilia typu A	
2. ≥20 dni ekspozycji na preparat Octanate		2. Niedostępne lub niewiarygodne dane odnośnie wcześniejszych infuzji	
3. Znana historia infuzji		3. Wcześniejsze leczenie rekombinowanymi FVIII	
4. Brak występowania inhibitorów przed rozpoczęciem terapii Octanate		4. >5 dni ekspozycji na FVIII osoczopochodne i preparaty krwiopochodne przed zastosowaniem Octanate	
<b>Oceniane punkty końcowe</b>		<b>Testowana hipoteza wyjściowa</b>	
• wystąpienie inhibitora		bd	
• działania niepożądane			
<b>Charakterystyka populacji</b>		<b>Interwencja</b>	
<b>Liczba pacjentów</b>	99	<b>Interwencja i rodzaj terapii</b>	Emoclot bd
<b>Wiek w latach [średnia (SD)]</b>	26,3 (13,7)	<b>Schemat leczenia</b>	Profilaktyka, leczenie doraźne, profilaktyka okołozabiegowa
<b>Odsetek mężczyzn</b>	bd	<b>Kointerwencje</b>	bd
<b>Wiek w chwili zdiagnozowania HA</b>	bd	<b>Okres obserwacji w dniach ekspozycji na lek [mediana (zakres)]</b>	83 (21–1580)
<b>Czas trwania HA w latach</b>	bd		
<b>Stopień ciężkości HA</b>	umiarkowana, ciężka		
<b>Wcześniejsze leczenie FVIII</b>	Tak (69% pacjentów)		
<b>Wyjściowa wartość poziomu FVIII</b>	bd		
<b>Metodyka</b>			
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>		IVA	
<b>Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE*</b>		6/9	
<b>Metoda analizy wyników</b>		bd	
<b>Utrata z badania (%)</b>		bd	

Gringeri 2006			
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Włochy)	
Sponsor badania		Kedrion S.p.A	
a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).			
Khair 2008			
Abstrakt dotyczący badania obserwacyjne mającego na celu ocenę ITI z zastosowaniem preparatu Octanate u pacjentów z ciężką hemofilia typu A po wcześniejszym niepowodzeniu ITI.			
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• poziom inhibitora		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	3	Interwencja i rodzaj terapii	Octanate ITI
Wiek w latach [zakres]	2–6		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia [zakres]	200 IU kg <sup>-1</sup> /dobę
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	Przed ITI podanie dawki Rituximabu
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	4 mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE		Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Wielka Brytania)	
Sponsor badania		bd	

## Klukowska 2011

Prospektywne badanie obserwacyjne zaprojektowane w celu oceny immunogenności preparatu Octanate u nieleczonych wcześniej pacjentów z umiarkowaną i ciężką hemofilią typu A (analiza śródkresowa)

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Ciężka (FVIII:C<1%) lub umiarkowana hemofilia (FVIII:C<2%) typu A 2. Brak wcześniejszego leczenia produktami krwiopochodnymi zawierającymi FVIII 3. Brak występowania inhibitorów		1. Pacjenci wymagający leczenia interferonem 2. Uczestniczenie w innym badaniu klinicznym obecnie lub w ciągu 4 ostatnich tyg.	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>wystąpienie inhibitora</li> <li>dawka i czas ekspozycji na Octanate</li> <li>skuteczność hemostatyczna</li> <li>działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	39	Interwencja i rodzaj terapii	Octanate Profilaktyka długoterminowa Leczenie doraźne Leczenie okołozabiegowe
Wiek w latach [mediana (zakres)]	0,7 (0,0–5,6)		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA [mediana (zakres)]	0,6 (0,0–5,6)	Schemat leczenia [średnia (SD)]	41,4 (45,0) IU/kg/dobę <sup>a</sup> 31,3 (6,4) IU/kg/dobę <sup>b</sup>
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	bd
Stopień ciężkości HA	umiarkowana, ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Nie		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	≤2%: 100% pacjentów ≤1%: 92,3% pacjentów	Okres obserwacji [średnia (SD)]	5 lat lub 100 dni ekspozycji na lek 94,7(94,6) dni ekspozycji <sup>a</sup> 75,7 (39,4) dni ekspozycji <sup>b</sup>
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>c</sup>		7/9	
Metoda analizy wyników		Skuteczność: analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli Octanate i nie złamali w sposób istotny protokołu badania Bezpieczeństwo: analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Austria, Czechy, Polska)	
Sponsor badania		bd	

a) dotyczy populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku b) dotyczy populacji pacjentów, którzy przyjęli Octanate i nie złamali w sposób istotny protokołu badania; c) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Martinowitz 2000

Abstrakt dotyczący 2 badań składających się z dwóch części. Pierwsza randomizowane klinicznych oceniła właściwości farmakokinetyczne w porównaniu z Hemofil M i Haemoctin SDHu pacjentów z ciężką wcześniej leczoną hemofilią typu A. W drugiej oceniano właściwości farmakokinetyczne, a także skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Octanate.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>okres półtrwania Octanate</li> <li>serokonwersja</li> <li>krwawienia</li> <li>uzyskanie hemostazy</li> <li>utrata krwi i konieczność transfuzji podczas zabiegów chirurgicznych</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	32	Interwencja i rodzaj terapii	Octanate vs Hemofil M Octanate vs Haemoctin SDH Leczenie dorażne Leczenie okołozabiegowe
Wiek w latach	bd		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia	Octanate: leczenie dorażne bd Leczenie około zabiegowe: bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		Hemofil M, Haemoctin SDH: bd
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	bd
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE		Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		bd	
Sponsor badania		bd	

## ObsITI Study 2011

Badanie obserwacyjne w toku bez grupy kontrolnej składające się z części retrospektywnej i prospektywnej, mające na celu, którego celem jest ocena skuteczności ITI u pacjentów z hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Mężczyźni bez względu na wiek 2. Ciężka (FVII:C $\leq$ 1%), umiarkowana (FVIII: $>$ 1%–5%) lub łagodna (FVIII:C $>$ 5%) hemofilia typu A istotny poziom inhibitora FVIII ( $>$ 0,6 BU) 3. Pierwsza ITI lub pacjenci po wcześniejszym niepowodzeniu ITI 4. Wskazane by ITI przeprowadzana była zgodnie z protokołem Bonn 5. Zdolność do spełnienia wymagań badania i leczenia ITI		1. Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia krwi inne niż hemofilia typu A 2. Współwzruszające choroby immunologiczne 3. Nadwrażliwość na preparaty krwio pochodne i/lub koncentraty FVIII	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• skuteczność ITI		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	18 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Octanate ITI
Wiek w latach	bd	Schemat leczenia	100–150 IU/kg/co 12 godz. ( $\geq$ 5 BU) 50–100 IU/kg/dzień lub co 2 dzień ( $<$ 5 BU)
Odsetek mężczyzn	100%	Kointerwencje	bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Okres obserwacji	W momencie publikacji badanie nadal znajdowało się w toku
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	Łagodna, umiarkowana, ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>		5/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Brazylia, Czechy, Estonia, Hiszpania, Niemcy, Polska, Portugalia, Rosja, Słowenia, Urugwaj)		
Sponsor badania	bd		

a) planowane jest włączenie 100 pacjentów; do czerwca 2010 roku włączono 96 pacjentów; natomiast leczenie zakończyło 51 pacjentów; dostępne dane dotyczyły 18 pacjentów; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

Saez 1999

Randomizowane badanie skrzyżowane oceniające właściwości farmakokinetyczne porównujące Emoclot z FVIII otrzymanym metodą solvent/detergent i podgrzewania u pacjentów ciężką hemofilią typu A

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Ciężka hemofilia typu A (FVIII:C 0,1 IU/100 ml)</li> <li>2. Brak epizodów krwawienia</li> <li>3. Mężczyźni wiek: &gt;15 lat</li> <li>4. Po przebyciu badania fizykalnego</li> <li>5. Wynik badania EKG i oznak życiowych w normie</li> <li>6. Wyniki hematologii, badań biochemicznych krwi oraz badania moczu w normie</li> <li>7. Przeciwciała WZWA</li> <li>8. brak przeciwciał WZWC oraz HIV</li> </ol>		<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Stosowanie FVIII, krioprecypitatów i świeżo mrożonego osocza w ostatnich 2 tyg.</li> <li>2. Podejrzenie uzależnienia od leków w wywiadzie</li> <li>3. Nadwrażliwość na transfuzje krwi lub czynniki krwiopochodne</li> </ol>	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• parametry farmakokinetyczne</li> <li>• działania niepożądane</li> <li>• wyniki biochemiczne</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	15	Interwencja i rodzaj terapii	Emoclot Octa VI vs Emoclot DI bd
Wiek w latach [średnia (SD)]	30,6 (9,87)		
Odsetek mężczyzn	100%	Schemat leczenia	Pojedyncza dawka; 30 IU/kg <sup>-1</sup> w tempie 2 ml/min <sup>-1</sup>
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	bd		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	bd
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IIA	
Ocena wg skali Jadad <sup>a</sup>		3/5	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		7%	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Wenezuela)	
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1).



## Santagostino 1997

Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo metody inaktywacji wirusów zastosowanej w przygotowaniu preparatu Emoclot i Aimafix.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
1. Zgoda na infuzje przez 12 mies. 2. Wymagający po raz pierwszy leczenia między 1992 a 1996 rokiem		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• markery na obecność wirusów HBV, HCV, HIV</li> <li>• poziom aminotransferazy alaninowej</li> <li>• przeciwciała przeciwko parowirusowi B19</li> <li>• poziom hb</li> <li>• poziom inhibitora</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	19 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Emoclot bd
Wiek w latach [średnia]	17,53		
Odsetek mężczyzn	94%	Schemat leczenia	Mediana (zakres) dawki FVIII/pacjenta 3 000 (500–168 500) U
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	bd	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Nie		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	<1%–42%	Okres obserwacji	12 mies.
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>b</sup>		6/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Wieloośrodkowe (Włochy)	
Sponsor badania		Wspierane przez grant IRCCS ( <i>Istituto di Ricovero e Cura a Carrattere Scientifico</i> )	

a) uwzględniono tylko pacjentów z hemofilią typu A; b) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Svirin 2008

Abstrakt dotyczący badania obserwacyjne mającego na celu ocenę ITI z zastosowaniem preparatu Octanate u pacjentów z ciężką hemofilią typu A.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba pacjentów z wyeliminowanymi inhibitorem</li> <li>• czas eliminacji inhibitora</li> <li>• okres półtrwania FVIII</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	6	Interwencja i rodzaj terapii	Octanate ITI
Wiek w latach [średnia (zakres)]	7,7 (5,25–14,1)		
Odsetek mężczyzn	bd	Schemat leczenia [zakres]	130–174 IU/kg <sup>-1</sup> co 12 godz.
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężka	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	bd
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>a</sup>		2/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		bd (Rosja)	
Sponsor badania		bd	

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

## Tagariello 1999

Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Emoclot pacjentów z hemofilią typu A poddanych zabiegom chirurgicznym<sup>a</sup>

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• poziom FVIII:C we krwi</li> <li>• krwawienia po zabiegu chirurgicznym</li> <li>• utrata krwi</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	15 <sup>b</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Emoclot Leczenie okołozabiegowe
Wiek w latach [średnia (zakres)]	39 (25–62)	Schemat leczenia	Bolus 50 IU/kg-1. Wraz z końcem operacji infuzja ciągła: 3 IU/kg-1/godz. Pacjenci leczeni >10 dni: 1,5 IU/kg-1/godz.-1
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd		
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	Kwas traneksamowy w dawce 40 mg/kg <sup>-1</sup>
Stopień ciężkości HA	umiarkowana, ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	Okres obserwacji	5 – 17 dni
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE <sup>c</sup>		4/9	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		Jednośrodkowe (Włochy)	
Sponsor badania		bd	

a) Włączonych pacjentów porównano także z historyczną grupą kontrolną, nie podano jednak analizowanej interwencji; b) do badania włączono 1 pacjenta z hemofilią typu B; c) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 2).

**Vorobyev 2010**

Prospektywne badanie obserwacyjne porównujące jakość życia u pacjentów poddanych ITI z zastosowaniem Octanate w porównaniu z pacjentami bez ITI

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia	
bd		bd	
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
• EQ-5D		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	67 <sup>a</sup>	Interwencja i rodzaj terapii	Octanate ITI
Wiek w latach [średnia (zakres)]	bd		
Odsetek mężczyzn	bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	bd
Czas trwania HA w latach	bd	Kointerwencje	bd
Stopień ciężkości HA	bd		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	bd	Okres obserwacji	bd
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVC	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE		Ocena badania nie była możliwa ze względu na formę publikacji i brak wystarczających danych	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata z badania (%)		bd	
Lokalizacja badania		bd (Rosja)	
Sponsor badania		bd	

a – 30 osób było poddanych ITI;

**Nemes 2008**

Badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej zaprojektowane w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Immunate u pacjentów z ciężką hemofilią typu A.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Ciężka hemofilia typu A	bd

Nemes 2008			
Oceniane punkty końcowe		Testowana hipoteza wyjściowa	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• liczba krwawień</li> <li>• ocena skuteczności hemostatycznej</li> <li>• liczba infuzji</li> <li>• działania niepożądane</li> </ul>		bd	
Charakterystyka populacji		Interwencja	
Liczba pacjentów	56	Interwencja i rodzaj terapii	Immunate S/D Profilaktyka Leczenie dorażne
Wiek w latach [mediana (zakres)]	21 (12–63)		
Odsetek mężczyzn	100%		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	bd	Schemat leczenia	Profilaktyka: 20–40 IU/kg (dawka modyfikowana wg uznania badacza) Leczenie dorażne: wg uznania badacza
Czas trwania HA w latach	bd		
Stopień ciężkości HA	ciężki	Kointerwencje	bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	≤1%	Okres obserwacji	27 (±1) tyg. lub 50 dni ekspozycji na interwencję
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	część I (IIA) część II (IV B)		
Ocena wiarygodności <sup>a</sup>	2/5 (I część) 6/9 (II część)		
Metoda analizy wyników	Profilaktyka: analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej 1 dawkę leku		
Utrata z badania (%)	bd		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Austria, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Polska, Węgry)		
Sponsor badania	bd		

a) szczegółowa ocena wiarygodności badania Rozdz. 2.2 (Tabela 1; Tabela 2).

## 2.2. Ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy

Tabela 1.  
Ocena wiarygodności badań RCT

Badanie	Miejsce badania	Design	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie			Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	AC	J
						pacjenci	badacze	ocena wyników				
Abshire 2000 (Część I)	Europa, Północna Ameryka	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Brak opisu	Brak	Brak	Brak	bd	bd	bd	1/5
Powell 2007	USA	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Metoda nieprawidłowa	Tak	Tak	bd	bd	bd	bd	2/5
Spira 2006	bd	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Brak opisu	Tak	bd	bd	bd	bd	bd	1/5
Spira 2008	bd	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Brak opisu	Tak	bd	bd	bd	ITT	bd	2/5
Di Paola 2007	USA, wielośrodkowe	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Brak opisu	Tak	Tak	bd	bd	ITT	bd	3/5
Tarantino 2004 (Część I)	Austria	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Brak opisu	Tak	Tak	bd	bd	PP	bd	2/5

Badanie	Miejsce badania	Design	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego	Zaślepienie	Informacja o utracie	Analiza wyników	AC	J
Saez 1999	Wenezuela, jednośrodkowe	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Brak opisu	Tak	tak	bd	bd	3/5
Nemes 2008 (Część I)	Wieloośrodkowe (Austria, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Polska, Węgry)	RCT, skrzyżowane	IIA	Brak opisu	Brak opisu	Tak	bd	bd	bd	2/5

AC – ukrycie kodu randomizacji; J – ocena wiarygodności wg Jadaad

Tabela 2.  
Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych

Badanie	Typ i podtyp badania wg wyliczonych AOTM	Miejsca badania	1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	5. Czy badanie było prospektywne?	6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma punktów (max. 9 pkt)
Brackman 1993	IIIA	Niemcy	1	1	0	1	1	0	1	1	1	7/9
Bray 1994	IVB	USA, Dania	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Fukutake 2005	IVC	Japonia	1	1	0	0	1	0	1	1	0	5/9
CANAL (Gouw 2007)	IIID	Europa, Kanada	1	1	1	1	0	0	1	1	1	7/9
Kempton 2006	IVA	USA	1	1	1	1	1	1	1	0	0	7/9

Badanie	Typ I podtyp badania wg wytycznych AOTM	Miejsca badania	1. Czy badanie było wielośrodkowe?	2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	5. Czy badanie było prospektywne?	6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma punktów (max. 9 pkt)
Rocino 2001	IVB	Włochy	0	1	0	1	0	0	1	1	0	4/9
Rocino 2006	IVB	Włochy	1	1	0	1	0	0	1	1	0	5/9
Rothschild 1998	IVB	Francja	1	1	1	1	1	0	1	0	0	6/9
White 1997	IVB	USA	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Yoshioka 2004	IVC	Japonia	1	1	0	0	1	0	1	1	0	5/9
Zhang 2011	IVC	Chiny	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9



Badanie	Typ I podtyp badania wg wytycznych AOTM	Miejsca badania	1. Czy badanie było wielośrodkowe?	2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	5. Czy badanie było perspektywne?	6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma punktów (max. 9 pkt)
Abshire 2000 (Część II/III/IIIe)	IVC	Ameryka Północna Europa	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Collins 2010	IVA	USA, Europa	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8/9
Delumeau 2005	IVC	Japonia	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Giangrande 2002	IVC	Wielka Brytania	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6/9
Haertel 2005	IVC	Europa	1	1	0	0	1	0	1	1	0	5/9
Kreuz 2005	IVC	Europa, USA	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Martinowitz 2009	IVB	Izrael	0	1	1	1	1	0	1	1	0	6/9
Miesbach 2010	IVC	Niemcy	0	1	1	0	1	0	1	1	0	5/9
Mulcahy 2005	IVC	Kanada	0	1	0	0	0	0	1	1	0	3/9
Musso 2008	IVC	Europa	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
POTTER	IVB	Włochy	1	1	0	0	1	0	0	0	0	3/9
Rivard 2011	IVC	bd	0	1	0	1	0	0	1	1	0	4/9
Rubinger 2008	IVC	Kanada	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Scharrer 2002	IVB	Europa	1	1	1	0	1	0	1	1	0	6/9

Badanie	Typ I podtyp badania wg wytycznych AOTM	Miejsca badania	1. Czy badanie było wielośrodkowe?	2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	5. Czy badanie było -prospektywne?	6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekutywny?	7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma punktów (max. 9 pkt)
Shi 2007	IVC	Chiny	1	1	1	0	1	0	1	1	0	6/9
Stage I i II	IVC	Japonia	0	1	1	1	1	0	1	1	0	6/9
Stage III	IVC	Japonia	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Scharrer 2002	IVB	Europa	1	1	1	0	1	0	1	1	0	6/9
Vidovic 2010	IVC	Europa	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Young 2009	IVC	Taiwan	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6/9
Bacon 2011	IVC	Irlandia	1	1	1	0	0	0	0	1	0	4/9
Blanchette 2008	IVC	Kanada	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Den Ujił 2009	IVA	Holandia	0	1	1	1	1	0	1	1	0	6/9
Gruppo 2006	IVC	USA	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5/9
PASS EU/USA (Luu 2008)	IVB	USA, EU	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
PASS JAP	IVB	Japonia	1	1	1	0	1	0	0	1	0	5/9
Negrier 2008	IVB	Francja	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Shapiro 2006	IVC	USA	0	1	0	1	1	0	1	1	0	5/9

Badanie	Typ I podtyp badania wg wytycznych AOTM	Miejsca badania	1. Czy badanie było wielośrodkowe?	2 Czy cel badania(hipoteza) był jasno określony?	3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	5. Czy badanie było prospektywne?	6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	7 Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma punktów (max. 9 pkt)
Takedani 2010	IIIB	Japonia	0	1	0	1	1	0	1	1	1	6/9
Tang 2009	IVB	Dania	0	1	0	1	0	0	1	1	0	4/9
Tarantino 2004	IVC	USA Kanada Japonia, UE	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Valentino 2009	IVB	USA	0	1	0	1	0	0	1	1	0	4/9
Zhang 2011	IVB	Chiny	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
Gringeri 2006	IVC	Włochy	1	1	1	1	0	0	1	1	0	6/9
Klukowska 2011	IVC	Austria, Czechy, Polska	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7/9
ObsITI Study	IVC	Brazylia, Czechy, Estonia, Hiszpania, Niemcy, Polska, Portugalia, Rosja, Słowenia, Urugwaj	1	1	1	1	1	0	0	0	0	5/9
Svirin 2008	IVC	Rosja	0	0	0	0	1	0	1	0	0	2/9
Santagostino 1997	IVC	Włochy	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6/9
Tagariello 1999	IVC	Włochy	0	1	0	0	1	0	1	1	0	5/9

Badanie	Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM	Miejsca badania	1. Czy badanie było wielośrodkowe?	2 Czy cel badania(hipoteza) był jasno określony?	3. Czy kryteria wiązania/wykluczenia były jasno sformułowane?	4. Czy padano jasną, definiując punkty końcowych?	5. Czy badanie było perspektywne?	6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	7 Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	Suma punktów (max. 9 pkt)
Nemes 2008 (Część II)	IVC	Austria, Czechy, Bułgaria, Polska, Węgry	1	1	0	1	1	0	1	1	0	6/9

### 3. WYNIKI DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI I BEZPIECZEŃSTWA NA PODSTAWIE OPISÓW PRZYPADKÓW

#### 3.1. Advate

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Advate na podstawie publikacji przedstawiających opisy przypadków.

Tabela 3.  
Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Advate na podstawie opisów przypadków

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
		<b>Profilaktyka długoterminowa</b>	
Kempton 2011 [1]	Wiek: Infuzji FVIII od 1 mies. życia.	Rozpoczęcie leczenia profilaktycznego FVIII w wieku 10 mies. (FVIII podawany OW) → dawka była zwiększana z powodu występowania krwawień (pomimo prawidłowej adhezencji) → rozpoczęcie terapii Advate 75 IU kg <sup>-1</sup> co 2 dzień	Pomimo leczenia profilaktycznego zaobserwowano ograniczenia w zakresie ruchu kostki z powodu nawracających krwawień.
Kempton 2011 [1]	Wiek: Infuzji FVIII od 9 mies. życia.	Rozpoczęcie leczenia profilaktycznego FVIII w wieku 16 mies. Terapia Advate 35 IU kg <sup>-1</sup> co 2 dzień przez 2 mies.	Pomimo odpowiedniej adhezencji pacjent wymagał synowektomii prawego kolana i lewej kostki.
Kraft 2008 [2]	Wiek: bliźnięta, noworodki, urodzone w 33 tyg. ciąży. Hemofilia typu A	Chłopcy przez siedem dni po urodzeniu otrzymywali 50 IU kg <sup>-1</sup> /dzień preparatu Advate. Pierwszy chłopiec → wzrost dawki do 50 IU kg <sup>-1</sup> BID z powodu sepsy → w 12 dniu zmniejszenie dawki do 50 IU kg <sup>-1</sup> /dzień → kontynuacja do dnia usunięcia cewnika. Brak dalszych krwawień. Drugi chłopiec → wzrost dawki do 50 IU kg <sup>-1</sup> BID z powodu podejrzenia sepsy w dniu 4 → sepsa, wystąpienie krwawień do płuc i śródszaszczkowych	Pierwszy chłopiec w 28 dniu został wypisany ze szpitala. W wieku 18 mies. nie stwierdzono inhibitora FVIII. Drugi chłopiec zmarł w dniu 9 z powodu niewydolności układu krążenia i oddechowego.
		<b>Leczenie doraźne</b>	

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Kadar 2007 [3]	<p>wiek: 51 r.z. ciężka hemofilia A, brak atopii w wywiadzie, niedobór IgA schorzenia towarzyszące: WZWC, łuszczyca pospółna, artropatia hemofilowa poziom inhibitor FVIII (7,2 BU/ml) badanie genotypu - mutacja zwiększająca ryzyko rozwoju przeciwciał dla czynnika VIII</p>	<p>Krwawienie do mięśnia w jamie brzusznej; zastosowano pdFVIII (Haemate HS, ZLB Behring) → maszynowy krwiak w mięśniu biodrowo-łędźwiowym, działania niepożądane: świąd i pokrzywka ustępujące po typowym leczeniu dożylnym (leki antyhistaminowe + glikokortykoidy) celem uniknięcia działań niepożądanych wiązono preparat Advate (1000 IU), doprowadziło to jednak do silnej (stopień 3 wg WHO) reakcji anafialaktycznej (rumień uogólniony, zapalenie spojówek, katar, skurcz oskrzeli i oporne na leczenie niedociśnienie)</p>	<p>ustąpienie objawów reakcji anafialaktycznej po intensywnym leczeniu testy w kierunku alergii: próby skórne i śródskórne z oczyszczonym FVIII oraz rFVIII (Advate) dodatnie, test western blot: obecne IgE i IgG przeciwciała do czynnika VIII</p>
Boggio (XXI Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis) [4]	<p>wiek: 47 r.z. ciężka hemofilia A schorzenia towarzyszące: infekcja HIV WZWC, marskość wątroby, zespół wątrobowo-nerkowy, osteoporoza, immunologiczna płamica małopłytkowa</p>	<p>Profilaktyka krwawień związanych z przeszczepem wątroby i nerki; kontrola krwawienia okotzabiegowego z zastosowaniem preparatu Advate – początkowo bolus 100 IU/kg m.c., następnie ciągły wlew 4 IU/kg m.c./godz. kontrola parametrów krzepnięcia okotoperacyjnie – poziom FVIII oraz trombelastogram co godzinę → w przypadku obniżenia osoczowego poziomu FVIII &lt; 80% dodatkowa bolus Advate 50 IU/kg m.c. przedoperacyjna dawka całkowita: 6800 IU okotoperacyjnie dodatkowc: 4 bolusy Advate, 6 jednostek KKP pozyskanych metodą plazmaferezy, 15 jednostek FFP i 16 jednostek krioprecypitatu pooperacyjnie ciągły wlew Advate przez 24 godz., stopniowo redukowany przez kolejne 5 dni</p>	<p>Bez powikłań okotzabiegowych niepowikłany przebieg pooperacyjny osoczowy poziom FVIII 76%</p>
Rois 2009 [5]	<p>Wiek: 13 lat chłopiec umiarkowana hemofilia typu A (FVIIIc: 2%; FVIII: Ag 2,3%; poziom inhibitora &lt;0,6 BU)</p>	<p>Terapia doraźna, &gt;100 infuzji z powodu krwawień w wywiadzie; Pojawienie się silnego bólu w plecach niereagujący na środki przeciwbólowe → osłabienie kończyn dolnych. Stwierdzono poziom czuciowy na wysokości sutka, umiarkowane osłabienie kończyn dolnych, odruch głęboki w kończynach dolnych. Podanie dożylnie 50 U kg preparatu Advate. Stwierdzono w części grzbietowej obecność wewnątrzkanalowo masy zajmującej &gt;50% kanału kręgowego. Rozpoczęto terapię substytucyjną rFVIII (25 U/ kg co 8 godz.). Przeprowadzono hemitaminektomię. Usunięto nadwardówkowy skrzep krwi.</p>	<p>Pacjent otrzymał rFVIII (25 U/ kg q12h przez 2 tygodnie, następnie 25 U/ kg 3 razy w tygodniu przez 3 mies.), Powrócił do zdrowia.</p>

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Sadat 2008 [6]	<p>wiek: 60 r.z. hemofilia A zdiagnozowana w 7 r.z. obecność inhibitora dla czynnika VIII wykryta w 7 r.z. brak inhibitora czynnika VIII w chwili przyjęcia do szpitala</p>	<p>Duży krwiak w przestrzeni pozagardłowej prawie całkowicie zwięzający tętnicę szyjną wewnętrzną, w TK pęknięty pseudotętniak tętnicy kręgosłowej prawej podano FEIBA + rFVIIa (NovoSeven) pilna embolizacja tętnicy kręgosłowej prawej w znieczuleniu ogólnym podczas eksstytucji stwierdzono łagodne porażenie lewostronne → w MRI zawał w zakresie umiarkowania tętnicy środkowej mózgu wtórny do zakrzepu w krytycznie zwężonej tętnicy szyjnej wewnętrznej → wstrzymanie rFVIIa + włączenie antykoagulantów dobę po zabiegu ewakuacja krwiaka w osłonie Advate + pooperacyjnie po 6 dniach narastanie poziomu inhibitora czynnika VIII → zwiększenie dawek Advate</p>	<p>ustąpienie porażenia lewostronnego w przebiegu 2 tygodni po kolejnych 2 tygodniach usunięcia tracheostomii znaczna poprawa aż do wypisu ze szpitala</p>
Zakaria 2008 [7]	<p>6 miesięcy później przyjęty do szpitala z obrzękiem prawego stawu kolanowego</p>	<p>artroskopia w osłonie Advate</p>	<p>nieznaczna poprawa</p>
Fimbel 2009 [8]	<p>Hemofilia typu A; pacjent po transplantacji wątroby</p>	<p>8 miesięcy po transplantacji brak obecności inhibitora. 12 miesięcy po operacji pacjent zgłosił się z bolesną opuchlizną łokcia. Stwierdzono ciężką antropatię hemofiliową; → potwierdzono wylew krwi do stawu → podano 35 U kg<sup>-1</sup> preparatu Advate.</p>	<p>Pacjent będzie wymagał okresowych terapii FVIII z powodu krwawień dostawowych.</p>
Palomo 2010 [9]	<p>Wiek: bd Dwoje braci z łagodną i umiarkowaną hemofilią typu A. U młodszego brata zdiagnozowano także cukrzycę typu I</p>	<p>Indukcja tolerancji immunologicznej</p>	<p>U starszego brata pojawił się inhibitor FVIII → leczenie Autoplex → poziom inhibitora spadł w ciągu 8 mies. → poziom inhibitora ponownie wzrósł po utrzymaniu Recombinate przez 6 dni. → rozpoczęto ITI, po czym kontynuowano ją przez 2 lata. Młodszy brat otrzymywał insulinę, osoczopochodny FVIII (89 CED) i Rekombinate (75 CED). Nie stwierdzono inhibitora. Zaobserwowano wrzodzące zapalenie okolicy → leczenie mesalazyną. Z powodu krwawień z odbytu i pojawienia się inhibitora rozpoczęto terapię Advate. Pojawienie się stanu zapalnego spowodowało stan zapalny → leczenie prednizonem, kontrola krwawień rFVIIa. Zapalenie okolicy ustabilizowano 3 iniekcjami infliksimabu.</p>
Fimbel 2009 [8]	<p>Wiek: 2,5 roku ciężka hemofilia typu A zespół ciasnoty przedziałów międzypowięziowych</p>	<p>Pacient skierowany na zabieg chirurgiczny z powodu zespołu ciasnoty przedziałów międzypowięziowych. Obecne krwawienia i wstrząs hipowolemiczny wymagające hemoterapii. Podanie świeżo mrożonego osocza → wystąpienie krwawień → terapia preparatem Advate (&gt;50 infuzji) → kontynuacja leczenia na zasadzie terapii doraźnej. W wieku 22 mies. wykryto krwiak w mięśniu bliźniaczym → brak odpowiedzi na leczenie → stwierdzono inhibitor FVIII → leczenie FVIIa.</p>	<p>U starszego brata prawidłowa odpowiedź na ITI. U młodszego brata nie zaobserwowano inhibitora.</p>
Palomo 2010 [9]	<p>Wiek: 2,5 roku ciężka hemofilia typu A zespół ciasnoty przedziałów międzypowięziowych</p>	<p>Pacient skierowany na zabieg chirurgiczny z powodu zespołu ciasnoty przedziałów międzypowięziowych. Obecne krwawienia i wstrząs hipowolemiczny wymagające hemoterapii. Podanie świeżo mrożonego osocza → wystąpienie krwawień → terapia preparatem Advate (&gt;50 infuzji) → kontynuacja leczenia na zasadzie terapii doraźnej. W wieku 22 mies. wykryto krwiak w mięśniu bliźniaczym → brak odpowiedzi na leczenie → stwierdzono inhibitor FVIII → leczenie FVIIa.</p>	<p>6 miesięcy po wykryciu inhibitora VIII, rozpoczęto ITI preparatem Advate 50 IU kg<sup>-1</sup> EOD. Po 4 mies. poziom inhibitora spadł.</p>

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 7. dobie życia	<p>Inhibitor dla czynnika VIII</p> <p>do 23 m.ż. 24 dni terapii preparatami Recombinate i Advate w całkowitej dawce 1139 IU/kg m.c.</p> <p>w 23 m.ż. stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII (1,8 BU/ml) → wdrożono ITI preparatem Advate w dawce 100 IU/kg m.c./dobę</p>	<p>wzrost poziomu inhibitora do wartości 5,6 BU/ml na początku ITI</p> <p>inhibitor niewykrywalny po 3 miesiącach ITI</p>
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana okoloporodowo w związku z nadmiernym siniaczeniem podczas porodu drogami natury	<p>Inhibitor dla czynnika VIII</p> <p>do 10 m.ż. 10 dni terapii preparatem Recombinate w całkowitej dawce 583 IU/kg m.c.</p> <p>w 10 m.ż. stwierdzono obecność inhibitora dla czynnika VIII (5 BU/ml) → natychmiastowe wdrożenie ITI preparatem Advate w dawce 100 IU/kg m.c./dobę</p> <p>koliterwencje: rFVIIa podczas krwawienia do tkanek miękkich</p>	<p>najwyższy poziom inhibitora w trakcie ITI wynosił 19 BU/ml</p> <p>po 5 miesiącach ITI poziom inhibitora &lt; 0,8 BU/ml</p> <p>36 miesięcy po zakończeniu ITI poziom inhibitora w dalszym ciągu &lt; 0,8 BU/ml</p>
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 5. m.ż.	<p>Inhibitor dla czynnika VIII</p> <p>do 7 m.ż. 4 dni ekspozycji na Recombinate i Advate w całkowitej dawce 143 IU/kg m.c.</p> <p>w 7 m.ż., podczas terapii substytucyjnej z powodu krwiaka tkanek miękkich, stwierdzono obecność inhibitora dla czynnika VIII (89,6 BU/ml) → każde kolejne krwawienie lezone preparatami rFVIIa w dawkach 90-120 µg/kg m.c. co 2-3 godz. do ustania krwawienia</p> <p>spadek poziomu inhibitora do 12,4 BU/ml po 2,5 roku → wdrożenie ITI preparatem Advate w dawce 100 IU/kg m.c. 2x/dobę</p>	<p>poziom inhibitora utrzymał się pomimo 52 miesięcy ITI z zastosowaniem wysokich dawek Advate</p> <p>ostatni odnotowany poziom inhibitora wynosił 23 BU/ml</p> <p>podjęto próby ITI z zastosowaniem pdF-VIII oraz czynnika von Willebranda</p>
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana okoloporodowo silnie dodatni wywiad rodzinny	<p>Inhibitor dla czynnika VIII</p> <p>w 10 m.ż. założono wkłucie centralne i wdrożono profilaktykę pierwszorzędowną preparatem Advate</p> <p>w 13 m.ż. po 48 dniach leczenia (dawka całkowita 4820 IU/kg m.c.) stwierdzono obecność inhibitora czynnika VIII (4,2 BU/ml) → wdrożono ITI z zastosowaniem preparatu Advate w dawce 100 IU/kg m.c./dobę</p>	<p>tolerancję immunologiczną osiągnięto po 9 miesiącach ITI (Advate)</p> <p>poziom inhibitora 28 miesięcy po zakończeniu ITI &lt; 0,6 BU/ml</p>
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana okoloporodowo silnie dodatni wywiad rodzinny	<p>Inhibitor dla czynnika VIII</p> <p>w 15 m.ż. założono wkłucie centralne i wdrożono profilaktykę pierwszorzędowną preparatem Advate</p> <p>w 16 m.ż. po 13 dniach leczenia preparatem Advate (dawka całkowita 353 IU/kg m.c.) → istotne siniaczenie → stwierdzono obecność inhibitora dla czynnika VIII (32 BU/ml) → przez kolejne 6 miesięcy w razie krwawienia stosowano preparaty rFVIIa → spadek poziomu inhibitora do 2BU/ml</p> <p>wdrożono ITI preparatem Advate w dawce 100 IU/kg m.c./dobę</p>	<p>tolerancję immunologiczną osiągnięto po 6 miesiącach ITI</p> <p>poziom inhibitora 22 miesięcy po zakończeniu ITI &lt; 0,6 BU/ml</p>



Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 1. r.ż. dodatni wywiad rodzinny	Inhibitor dla czynnika VIII (150 BU/ml) wykryto w 15 m.ż. po 14 dniach ekspozycji na preparat Advate (dawka całkowita 1135 IU/kg m.c.) natychmiastowe wdrożenie ITI preparatem Advate w dawce 100 IU/kg m.c. 2x/dobę	tolerancję immunologiczną osiągnięto po 4 miesiącach ITI poziom inhibitora 19 miesięcy po zakończeniu ITI < 0,6 BU/ml
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 7. m.ż. – nadmierne siniaczenie krwawienia związane z urazami, głównie w okolicy pośladkowej, bez krwawień dostawowych	Inhibitor dla czynnika VIII (1,3 BU/ml) wykryto w 19 m.ż. po 14 dniach ekspozycji na preparaty Recombinate i Advate (dawka całkowita 540 IU/kg m.c.) założenie wkłucia centralnego w osłonie rFVIIa wdrożenie ITI preparatem Advate w dawce 100 IU/kg m.c./dobę	początkowy poziom inhibitora wynosił 11 BU/ml spadek poziomu inhibitora po 3 miesiącach ITI < 0,5 BU/ml kontynuacja ITI przez 11 miesięcy aktualna dawka Advate 80 IU/kg m.c. 3x/tydz., poziom inhibitora < 0,5 BU/ml
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 2. dobie życia – nadmierne krwawienie po obrzezaniu	Inhibitor dla czynnika VIII (1,4 BU/ml) wykryto w 22 m.ż. po > 25 dniach ekspozycji na preparat FVIII Helixate (dawka całkowita 1135 IU/kg m.c.) w 23 m.ż. poziom inhibitora < 0,5 BU/ml → na życzenie rodziny pacjenta włączono leczenie preparatem Advate po 23 dniach ekspozycji na preparat Advate → poziom inhibitora 2,5 BU/ml, po kolejnych 2 tygodniach – 3,8 BU/ml wdrożenie ITI preparatem Advate w dawce 100 IU/kg m.c./dobę	tolerancję immunologiczną osiągnięto po 21 dniach ITI kontynuacja ITI przez 12 miesięcy z następną redukcją dawki do 75 IU/kg m.c. przez kolejne 2 miesiące od 11 miesiąca dawkowanie 6x/tydz. przez kolejne 6 miesięcy aktualna dawka Advate w profilaktyce 70 IU/kg m.c. 3x/tydz., poziom inhibitora < 0,5 BU/ml
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana wewnątrzmacicznie silnie dodatni wywiad rodzinny	Inhibitor dla czynnika VIII (1,4 BU/ml) wykryto w 14 m.ż. po 12 dniach ekspozycji na preparat Advate (dawka całkowita 927 IU/kg m.c.) natychmiastowe wdrożenie ITI z zastosowaniem preparatu Advate w dawce 100 IU/kg m.c. 2x/dobę	po miesiącu ITI poziom inhibitora < 0,6 BU/ml niewykrywalny poziom inhibitora po kolejnych 9 miesiącach ITI aktualna dawka profilaktyczna Advate 74 IU/kg m.c.
Valentino 2009 [10]	ciężka hemofilia A zdiagnozowana okołoporodowo dodatni wywiad rodzinny w wywiadzie rzadkie epizody krwawienia (4-6 krwotoków rocznie)	Inhibitor dla czynnika VIII do 6 r.ż. pacjent pozostawał na leczeniu doraznym w 6 r.ż. po 20 dniach ekspozycji na preparat Recombinate (dawka całkowita 300 IU/kg m.c.), wzrost częstości krwawień oraz zwiększenie zapotrzebowania na FVIII, wykryto inhibitor czynnika VIII (1,4 BU/ml) włącznie profilaktyki 2x/tydz. → inhibitor czynnika VIII w mianie 7,9 BU/ml 8 miesięcy później włączono ITI niskimi dawkami Advate 50 IU/kg m.c. 3x/tydz. → brak wrażliwości na leczenie kilka miesięcy później włączono ITI wysokimi dawkami Advate 100 IU/kg m.c. 2x/dobę	przebieg leczenia powikłany poważnym urazem, zespołem ciasnoty przedziału mięśniowego z następnym niewoluciem powięzi oraz licznymi infekcjami wkłucia centralnego ITI kontynuowane przez 27 miesięcy aktualny poziom inhibitora 13,8 BU/ml

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
<p><b>Valentino 2009 [10]</b></p>	<p>ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 11. dobie życia – nadmierne krwawienie po obrzezaniu</p>	<p>Inhibitor dla czynnika VIII świeżo mrożone osocze</p> <p>w 15. dobie życia pierwsza infuzja rFVIII (Kogenate)</p> <p>w 13. m.ż. po 11 dniach ekspozycji na preparat Kogenate (dawka całkowita 400 IU/kg m.c.) → brak odpowiedzi na standardowe dawkowanie – wykryto obecność inhibitora czynnika VIII</p> <p>kolejne epizody krwawień leczone rFVIIa na żądanie matki odroczone ITI</p> <p>4 lata po wykryciu inhibitora wdrożono ITI preparatem Advate w dawce 115 IU/kg m.c. 3x/tydz.</p>	<p>po 18 miesiącach ITI poziom inhibitora &lt; 0,6 BU/ml</p> <p>2 lata po zakończeniu ITI poziom inhibitora &lt; 1,0 BU/ml</p>
<p><b>Valentino 2009 [10]</b></p>	<p>ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 11. m.ż. – nadmierne siniaczenie dodatni wywiad rodzinny</p>	<p>Inhibitor dla czynnika VIII (24,4 BU/ml) wykryty w 13. m.ż. po 4 dniach ekspozycji na preparat Recombinate</p> <p>11 miesięcy później rozpoczęto ITI (gdy poziom inhibitora obniżył się do 7,1 BU/ml) preparatami Recombinate i Kogenate w dawce 200 IU/kg m.c./dobę, następnie na prośbę rodziców wdrożono Advate</p>	<p>po początkowo podczas ITI wzrost poziomu inhibitora do miana 989,7 BU/ml</p> <p>ITI kontynuowano przez 44 miesiące</p> <p>poziom inhibitora po ITI wynosił 18 BU/ml</p>

### 3.2. Recombinate

W tabeli poniżej zestawiono wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Recombinate na podstawie publikacji przedstawiających opis przypadków.

Tabela 4.

Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Recombinate na podstawie opisów przypadków

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
<b>Profilaktyka długoterminowa</b>			
Dauty 2007 [11]	wiek: 19 r.ż. ciężka hemofilia A bez profilaktyki FVIII	Tępy uraz jamy brzusznej po skoku do basenu w 16 r.ż. kniak w prawym mięśniu biodrowym rozciągający się do przestzeni pozaczerwonej + umiarkowana ilość treści krwistej w jamie otrzewnej → ból jamy brzusznej promieniujący do prawej pachwiny hospitalizacja + leczenie preparatem Recombinate w dawce 50 IU/kg m.c. 3x/dobę przez 3 dni, później 2x/dobę przez 4 dni, później 30 IU/kg m.c. 3x/dobę przez 6 dni profilaktyka z zastosowaniem preparatu Recombinate w dawce 30 IU/kg m.c. 3x/tydzień	wynik zadowolający
Pernod 1999 [12]	ciężka hemofilia A	Reakcje anafilaktyczne po zastosowaniu Recombinate, Kogenate, pdFVIII pierwszy raz preparat Recombinate zastosowano w 6 m.ż., do 18 m.ż. w ramach profilaktyki (dawka całkowita 4750 U, 43 dni ekspozycji na preparat) w 1,5 r.ż. po wstrzyknięciu dawki 500 U preparatu Recombinate → suchy kaszel, utrata przytomności, duszność, sinica i niedociśnienie → objawy ustąpiły po prednizolonie 1mg/kg m.c. infuzja Kogenate w 3 dni po zdarzeniu o niepokojącym przebiegu po roku stosowania preparatu Kogenate → rozwinięcie podobnych objawów jak po Recombinate objawy wstrząsu anafilaktycznego pojawiły się również po zastosowaniu pdF-VIII	aktualnie chory leczony wysoko oczyszczonymi preparatami FVIII, nie wymaga leczenia przeciwalergicznego

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Dauty 2007 [11]	wiek: 36 r.ż. ciężka hemofilia A bez profilaktyki FVIII	<p><b>Leczenie doraźne</b></p> <p>Krwiał w prawym mięśniu biodrowo-łędźwiowym samodzielnie stosowanie preparatu Recombinate w niewłaściwej dawce (30 IU/kg m.c./dobę przez 2 dni, potem przeważa kolejne 2 dni)</p> <p>odmowa hospitalizacji i samodzielną kontynuacją leczenia w domu w 7. dniu od zdarzenia nawrót krwawienia i przyjęcie do szpitala</p> <p>wdrożono leczenie preparatem Recombinate w dawce 45 IU/kg m.c. 2x/dobę przez 2 dni, później 35 IU/kg m.c. 2x/dobę przez kolejne 2 dni</p> <p>po zakończeniu leczenia włączono profilaktykę (45 IU/kg m.c./dobę przez 5 dni, później 3x/tydz. przez 2 tyg.)</p> <p>następnie pacjent zrezygnował z dalszego stosowania preparatu</p>	wynik zadowalający
	Dauty 2007 [11]	wiek: 22 r.ż. umiarkowana hemofilia A	<p>Krwiał w lewym mięśniu biodrowo-łędźwiowym 24 godz. po biegnięciu w badaniu fizykalnym 48 godz. po zdarzeniu ból w lewej pachwinie, ograniczone zgięcie w lewym stawie biodrowym do kąta 45°, parastęże na przedniej powierzchni uda, osłabiona siła mięśniowa mięśnia czworogłowego uda → ucisk na nerw udowy</p> <p>leczenie preparatem Recombinate w dawce 45 IU/kg m.c. 2x/dobę przez 2 dni, później 55 IU/kg m.c./dobę przez 2 dni i 45 IU/kg m.c./dobę przez 4 dni</p> <p>prednizolon 0,7 mg/kg m.c./dobę przez pierwsze 4 dni</p>
Grizel 2011 [13]	Wiek: noworodek, chłopiec ciężka hemofilia typu A	<p>W 2 dniu po urodzeniu chłopiec zszniął; częstotść oddychania zwiększyła się → doszło do wstrząsu hipowolemicznego → CT ujawniła krwiał zaotrzewnowy → podano preparat Recombinate w dawce 250 IU (50 U kg<sup>-1</sup>) oraz przeprowadzono transfuzję krwi (30 mL/kg<sup>-1</sup>) → leczenie w schemacie: 50 U kg<sup>-1</sup> BID, następnie 50 U kg<sup>-1</sup>/dobę<sup>3</sup> do momentu ustąpienia krwawienia (2 tygodni).</p>	Brak konieczności dalszego leczenia FVIII. Nie zaobserwowano wystąpienia dalszych krwawień. Nie wykryto inhibitora FVII.
Schopnick 1996 [14]	wiek: 5 tyg.ż. ciężka hemofilia A	<p>Urodzony cięciem cesarskim, krwiał czaszkowy, krwiał w obrębie lewego uda w miejscu wklucia dożylnego KKCz</p> <p>7 dawek Recombinate po 234 IU każda,</p> <p>w 5 m.ż. po flebotomii masywne krwawienie wymagające podania FVIII</p> <p>natychmiast po wstrzyknięciu Recombinate: duszność, sinica, niedocisnienie, pokrzywka → objawy ustąpiły po tenoterapii i dożylniej difenhydraminie</p> <p>kilka tygodni później zastosowano preparat Kogenate w osłonie difenhydraminy oraz sterydów – dobrze tolerowany</p>	dobra tolerancja leczenia Kogenate w osłonie sterydowej

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Ocampo 2011 [15]	<p>Wiek: 47 lat Łagodna hemofilia typu A Nadciśnienie tętnicze, niewydolność nerek, cukrzyca, anafilaksja na oczyszczone preparaty FVIII</p>	<p>Wcześniejsze leczenie: oczyszczonymi preparatami FVIII (reakcja anafilaaktyczna), krioprecypitaty, rVIIa (NovoSeven). Pacjent przyjęty do szpitala z powodu krwawienia zachyłkowego wymagającego infuzji czerwonych ciałek krwi oraz krioprecypitatu i NovoSeven. Zdecydowano, że późniejsza terapia będzie FVIII. Przed podaniem leku przeprowadzono testy skórne (Humate, Recombinate). Pacjent tolerował Recombinate. Otrzymał wielokrotne infuzje.</p>	<p>Nie zaobserwowano reakcji alergicznych po podaniu Recombinate. Został wypisany ze szpitala.</p>
Butcher 2006 [16]	<p>Wiek: 74 lata Mężczyzna Łagodna hemofilia typu A (VIII:C 20 IU dL<sup>-1</sup>)</p>	<p><b>Profilaktyka okotobiegowa</b></p> <p>Zmiany rytmu wypróżnień, utrata masy ciała (ok. 12,7 kg) w minionych 4 tygodniach. CT ujawniło gęstnienie tkanki okrężnicy oraz odbytu i powiększenie węzłów chłonnych mezorektum. Kolonoskopia wykonana z infuzją preparatu Recombinate → gruczolakorak w górnej części odbytu → chemioterapia. Po 4 tygodniach resekcja części jelita grubego → okolooperacyjne podanie Recombinate (3000 IU). Podanie enoksaparynu (40 mg) w prewencji przeciwzakrzepowej, następnie kontynuacja infuzji FVIII BID. 9 dni po operacji: zapaść → resuscytacja krążeniowo-oddechowa. Stwierdzono odmę opluczną, krwiak śródpiersia o odmę śródpiersiową → skrzep w przedniej żyły głównej w obrębie welfronu. Obecne zatętnienia płucne → obcięcie części tętnicy płucnej → podanie heparyny nierakcyjonowanej z kontynuacją FVIII → założono dren do klatki piersiowej.</p>	<p>12 godz. później nastąpiło pogorszenie i zatrzymanie czynności serca. Pacjent zmarł.</p>
Dimiz 1998 [17]	<p>wiek: 9 r.ż. ciężka hemofilia A</p>	<p>Operacja serca przed zabiegiem bolus Recombinate 75 IU/kg m.c. → podniesienie osoczowego poziomu czynnika VIII do 150% następnie ciągły wlew Recombinate, dawka oparta o klirens FVIII 5ml/kg m.c./godz., docelowy poziom FVIII 100% (1 IU/ml) do 5. doby po zabiegu, od 6 doby - 70%</p>	<p>osoczowy poziom FVIII wahał się w granicach 52% - 198% zabieg bez komplikacji prawkłowa hemostaza okotobiegowa wypis w 13 dobie po zabiegu, bez powikłań krwotocznych</p>
Rodriguez Merchan 1999 [18]	<p>wiek: 48 r.ż. łagodna hemofilia A zdiagnozowana w 24 r.ż. wywiad rodzinny dodatni HCV dodatni, HIV ujemny</p>	<p>Od dzieciństwa postępująca artropatia prawego stawu biodrowego w wywiadzie; przed zabiegiem dwukrotnie podawanie czynnika VIII artroplastyka stawu biodrowego prawego → 5 godz. po zabiegu krwawienie z rany pooperacyjnej → 5 jednostek KKCz + opatrunek kompresyjny → zahamowanie krwawienia po 24 godz. dren ssący na 48 godz. Recombinante 50 IU/kg m.c. – dawka dostosowana do osoczowego poziomu FVIII (dawka całkowita 68000 IU)</p>	<p>po 4 miesiącach od zabiegu rezultat oceniono jako dobry wg skali Mayo (brak bólu, dobra możliwość chodzenia i ruchom ość) Niewielkie krwawienia 5 godzin po operacji, zahamowane po 24 godzinach</p>

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Saito 2006 [19]	<p>wiek: 34 r.ż. hemofilia A zdiagnozowana w dzieciństwie WZWC, malformacja tętnico-żylna naczyń mózgowych</p>	<p>Przyjęty do planowego zabiegu nożem gamma, przy przyjęciu znaczne pogorszenie stanu neurologicznego: pozycja odmóżdżeniowa → w badaniach obrazowych krwiak wewnątrzmożgowy intubacja + kontrolowana hiperwentylacja + mannitol + Recombinate 3000 IU przed i podczas zabiegu zabieg w kontrolowanej hipotenzji, resekcja zmiany + ewakuacja krwiaka po zabiegu hospitalizacja w oddziale intensywnej opieki medycznej, śpiączka terapeutyczna (propofol) Recombinate 4000 IU we wlewie ciągłym przez 7 dni po zabiegu, stopniowo redukowany i odstawiony w 10 dobie</p>	<p>bez cech nadmiernego kwawienia z tkanki mózgowej czy tkanek miękkich poprawa stanu neurologicznego, powrót funkcji mowy</p>
<b>Indukcja tolerancji immunologicznej</b>			
Biss 2006 [20]	<p>wiek: 14 m.ż ciężka hemofilia A</p>	<p>Inhibitor dla czynnika VIII po 6 dniach ekspozycji (10 BU/ml) leczenie doraźne rFVIIa (NovoSeven) → spadek poziomu inhibitora w 17. m.ż. (do wartości 5 BU/ml) włączono ITI preparatem Helixate w dawce 200 IU/kg m.c./dobę (przez wkłucie centralne) dwukrotnie infekcja cewnika → sepsa → usunięcie cewnika wzrost poziomu inhibitora do 700 BU/ml redukcja dawkowania do 200 IU/kg m.c. 3x/tydz. z powodu trudnego dostępu dożylnego po 15 miesiącach przenawanie ITI z powodu wzrostu poziomu inhibitora w 6. r.ż. włączono rituximab 375 mg/m<sup>2</sup> p.c./tydz. przez 4 tyg. miesiąc później przy poziomie inhibitora 2,2 BU/ml włączono Recombinate 200 IU/kg m.c./dobę w ITI w 11. miesiącu od rozpoczęcia drugiej próby ITI wzrost inhibitora → zmiana czynnika VIII na pdFVIII → dalsze narastanie poziomu inhibitora → w 12 miesiącu przenawanie ITI</p>	<p>dwie próby ITI zakończone niepowodzeniem doraźne leczenie preparatem rFVIIa</p>
Haya 1998 [21]	<p>noworodek poród z zastosowaniem próżniociągu → krwiak wewnątrzczaszkowy w 10 dniu życia zdiagnozowano hemofilię A inwersja w intronie 22 genu dla czynnika VIII</p>	<p>Inhibitor dla czynnika VIII w 29 dniu życia w ilości 51 BU/ml terapia preparatem Recombinate (50 IU/kg m.c., potem we wlewie ciągłym celem utrzymania poziomu osoczowego czynnika 100 IU/dl) spadek poziomu FVIII do 23 IU/dl w 13. dobie → zwiększenie dawkowania rFVIII wdrożono ITI preparatem Recombinate (200 j/kg m.c./dobę w ciągłym wlewie + bolusy 500 IU/8godz.) Kointenwencje: KKCz, rFVIIa</p>	<p>po mimo ITI stałe narastanie miana przeciwciał (do 276 BU/ml po 10 tyg. leczenia) krewiak stabilny, bez dodatkowego leczenia, przebieg neurologiczny łagodny, bez drgawek, nieznaczne wzmożenie napięcia mięśniowego założenie cewnika do żyły odpiszczelowej w rFVIIa przebiegło bez powikłań</p>

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Harper 1995 [22]	wiek: 7 lat ciężka hemofilia typu A zdiagnozowana w okresie niemowlęcym	<p>Pacjent do 2 r.ż. leczony krioprecypitatem, następnie wprowadzono terapię monoklonalnym koncentratem FVIII (ACR-M). W wieku 7 lat u pacjenta pojawiło się krwawienie do tkanki miękkiej prawej nogi, przy czym zaobserwowano brak odpowiedzi na standardową dawkę FVIII (20-30 U/kg) ARC-AM. Krwawienie powstrzymano dawką 50 U/kg. Poziom inhibitor FVIII stwierdzono na poziomie 2 BU. Rozpoczęto terapię wysokimi dawkami ACR-M. Miesiące później rozwinęła się pokrzywka na prawym przedramieniu w miejscu wstrzyknięć. Poziom inhibitor wzrósł do 4 BU. Po 3 miesiącach rozwinęła się uogólniona pokrzywka i skurcz oskrzeli, poziom inhibitora wzrósł do 13,5 BU. Terapię zmniejszono na Hemofil M, a następnie (zaobserwowano pokrzywkę) → Autoplex → poziom inhibitora 43BU → odciążanie metodą Maloney'a → Monoclate-P, czego skutkiem również była pokrzywka. Następną terapię obejmowały: FEIBA-VH (przyjęcie do szpitala → premedykacja difenhydramina, solumedrol, efedryna → leczenie rFVIII w dawce zwiększanej o 0,1 U co 10 min. do poziomu dawki całkowitej 2700 U (100 U/kg) → rozwinięcie pokrzywki i skurczu oskrzeli, przy dawkach 1000 U i 800 U → difenhydramina, albuterol → premedykacja + rozpoczęcie ITI od 500 U/dobę (18 U/kg/dobę) do 2700 U (100 U/kg/dobę). Zaobserwowano spadek poziomu inhibitora (gdy zmniejszył się do 1 BU zmniejszono dawkę rFVIII). W celu utrzymania stałego poziomu krążącego FVIII, dawka koncentratu była redukowana o 10% każdego tygodnia.</p>	<p>Poziom inhibitora spadł przy dawce 100 U/kg/dzień. Po 6 mies. terapii wyniósł 1 BU.</p>
Inoue 2006 [23]	wiek: 9 r.ż. hemofilia A	<p>Inhibitor dla czynnika VIII ITI preparatem Recombinate w dawce 100 IU/kg m.c./dobę przez 3 tyg., później 3-4x/tydz. → 3 lata po zakończeniu ITI zmienne poziomy inhibitora (najwyższy poziom 152 BU/ml) → kontynuacja regularnych wlewów Recombinate → redukcja częstości krwawień (spadek inhibitora do poziomu 0,9-2,1 BU/ml) w kolejnych latach hospitalizacja z powodu krwiaka w obrębie mięśni prawego pośladka pomimo stosowania Recombinate w dawce 100 U/kg m.c./dobę przy przyjęciu podanie 4000 IU Recombinate → po 12 godz. poziom inhibitora 1,7 BU/ml → utrzymywanie krwawienia → 4000 IU Feiba Immno → wzrost nasilenia objawów → ponownie Recombinate 4000 IU</p>	<p>poprawa stanu klinicznego obecnie regularna profilaktyka koncentratem F-VIII/VWF</p>
Kasuda 2004 [24]	wiek: 9 r.ż. ciężka hemofilia A zdiagnozowana w 4 m.ż.	<p>Inhibitor dla czynnika VIII (5,0 BU/ml) wykryto po raz pierwszy w 13. m.ż. w 9 r.ż. wdrożono ITI preparatem Recombinate (4000 U = 100 U/kg m.c.) przez 3 tygodnie z następnym leczeniem wlewami 4 razy w tyg. Inhibitor dla czynnika VIII (62,0 BU/ml) wykryty po raz pierwszy w 23. m.ż. w 9 r.ż. wdrożono ITI preparatem Recombinate (4000 U = 100 U/kg m.c.) przez 3 tygodnie z następnym leczeniem wlewami 3 razy w tyg.</p>	<p>najwyższy osoczowy poziom inhibitora w trakcie protokołu tolerancji immunologicznej (ITI) wyniósł 152 BU/ml najwyższy osoczowy poziom inhibitora w trakcie ITI wyniósł 17,4 BU/ml osoczowy poziom inhibitora nie spadł poniżej 4 BU/ml przez 2 lata od początku procedury</p>
Kim 1994 [25]	wiek: 20 m.ż. ciężka hemofilia A zdiagnozowana po urodzeniu	<p>Inhibitor dla czynnika VIII wykryty po raz pierwszy w 14. m.ż. do 14 m.ż. leczony preparatem Recombinate (PUP) w 14 m.ż. po założeniu wkłucia centralnego (cewnik Broviac) wdrożono ITI preparatem Recombinate (100 j/kg m.c. 2x/dobę)</p>	<p>w okresie 2 tyg. od rozpoczęcia ITI gwałtowny wzrost poziomu przeciwciał (&gt;700 BU) stopniowy spadek poziomu przeciwciał do wartości 100 BU w 26 tyg. ITI.</p>

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Landolfi 2000 [26]	<p>wiek: 17 m.ż. hemofilia A</p> <hr/> <p>wiek: 3 r.ż. hemofilia A</p>	<p>Inhibitor dla czynnika VIII</p> <p>terapia wdrożona 5 miesięcy po stwierdzeniu obecności inhibitora dla czynnika VIII – preparat Recombinate w bolusie 400 IU/kg m.c. co drugi dzień przez 1 rok, potem 200 IU/kg m.c./48godz</p>	<p>wzrost poziomu inhibitora w trakcie początkowych 2-3 tygodni leczenia po 8-10 tygodniach poziom inhibitora wynosił &lt; 5 BU</p> <p>po 6 miesiącach u jednego z pacjentów poziom inhibitora niewykrywalny</p>
Rocino 1999 [27]	<p>Wiek: 4 lata</p> <p>Ciężka hemofilia typu A</p>	<p>U pacjenta stwierdzono inhibitor FVIII → rozpoczęto ITI → podawano FVIII w dawce 100 IU/kg OD do momentu zmniejszenia poziomu inhibitora → ITI była kontynuowana przez następne 3 mies. → terapie stopniowo redukowano do 25 IU/kg co 3 tyg.</p>	<p>Spadek poziomu inhibitora nastąpił w ciągu 3-4 mies. Nie stwierdzono jego obecności w ciągu następnych 6 mies.</p>



### 3.3. Kogenate Bayer

Tabela 5.  
Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Kogenate Bayer na podstawie opisów przypadków

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
		<b>Profilaktyka długoterminowa</b>	
Kempton 2011 [1]	Wiek: bd Pacjent rozpoczął przyjmowanie FVIII w wieku 8,5 mies.	Leczony Kogenate-Bayer 60IU kg <sup>-1</sup> EOD → zwiększenie dawki do 40 IU kg <sup>-1</sup> z powodu wystąpienia krwawień.	Pomimo dobrej adherencji na leczenie profilaktyczne, pacjent miał 12 epizodów krwawień w ostatnich 6 mies. i wymagał synowektomii kostki w wieku 8 lat.
Kempton 2011 [1]	Wiek: bd Pacjent rozpoczął przyjmowanie FVIII w wieku 7 mies.	Infuzje profilaktyczne rozpoczęto w wieku 22 mies. początkowo raz w tyg. → rozpoczęcie terapii 50 IU kg <sup>-1</sup> EOD	Pomimo dobrej adherencji na leczenie profilaktyczne, pacjent miał 2 epizody krwawień w ostatnich 6.
Lambert 2006 [28]	Wiek: 3 lata chłopiec ciężka hemofilia typu A zespół malformacyjny	Pacjent przeżył liczne zabiegi chirurgiczne z powodu zespołu malformacyjnego z zastawianiem FVIII. Terapię FVIII (Kogenate 150 U kg <sup>-1</sup> dzień <sup>-1</sup> ) w infuzji przez wkłucie centralne → profilaktyka 40 IU kg <sup>-1</sup> /dzień <sup>-1</sup> → nawracające krwawienia (głównie kolan, stóp). Po każdej infuzji FVIII wkłucie centralne było czyszczone heparyną niefrakcjonowaną (Heparin Leo; 100 U cc <sup>-1</sup> ) → zaobserwowano antykoagulację. Krwawienia ustąpiły po zmianie heparyny na roztwór soli fizjologicznej.	6 miesięcy później pacjent chodził w sposób normalny. Nie zaobserwowano nawracających krwawień. Kontynuowano leczenie profilaktyczne preparatem Kogenate w dawce 500 U 3 razy/tydz.
Rivolta 2009 [29]	Wiek: 70 lat Ciężka hemofilia typu A Artropatia spowodowana wylewem krwi do stawu, WZWC, cukrzyca, nadciśnienie	Wcześniejsze leczenie: krioprecypitaty, osoczopochodne irekombinowane koncentraty FVIII (m.in. Immunate, Kogenate, Kogenate-Bayer). Pacjent przeszedł plastykę stawu → okotooperacyjnie i podczas 2-miesięcznej rehabilitacji leczenia Kogenate-Bayer (łącznie 59 000 U FVIII). Nie odnotowano epizodów krwawienia. Podczas rutynowej kontroli stwierdzono inhibitor FVIII. W kolejnych miesiącach doszło do 2 epizodów krwawienia → podano VIIa. 2 lata później pacjent został przyjęty do szpitala z powodu ostrego epizodu wleńcowego → angiografia przy infuzji rVIIa → wskazanie do przezskórnej śródnaczyniowej angioplastyki wieńcowej z założeniem stentu Następnie rozpoczęto ITI (FVIII/MWF; Haemate-P) → przeniesienie z powodu wystąpienia reakcji alergicznej. Rozpoczęcie ITI (rFVII; Helixate Nexgen) → ponowne wystąpienie reakcji alergicznej. Nie zaobserwowano reakcji alergicznej po podaniu rVIIa.	U pacjenta zaprzestano stosowania preparatu FVIII.

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Cuvellier 2006 [30]	<p>Wiek: 10 mies. Chłopiec Ciężka hemofilia typu A</p>	<p><b>Leczenie doradne</b></p> <p>Przyjęty na oddział. Raportowano rozdrażnienie trwające 24 godz. w wywiadzie. Brak wcześniejszych krwawień; brak profilaktycznego leczenia FVIII. Rodzice raportowali o upadku z pozycji stojącej na siedzącą. Zauważono 2 małe siniaki na prawej kończynie dolnej bez oznak krwawienia domięśniowego lub dostawowego, do czaszki, okolicy czołowej lub twarzy. Parametry życiowe były w normie. Zalecono dożylnie 50 U kg<sup>-1</sup> preparatu Kogenate-Bayer oraz morfinę. Następnego powrócił rozdrażnienie. Wykryto kręćz karku. Nie stwierdzono krwawień do jamy brzusznej, mięśnia biodrowo-łędźwiowego, mięśnia mostkowo-obojczykowo-sutkowego. 2 dni później zaobserwowano trwały kręćz karku oraz paraliż kończyn górnych → inne symptomy: bladeść, tachykardia, przyspieszone oddychanie, hipotonia kończyn. Podano FVIII 50 U kg<sup>-1</sup> oraz deksametazon 0,5 mg kg<sup>-1</sup>. Stwierdzono krwawienie nadwardówkowe (C2-T8) oraz przemieszczenie kręćstupa. Przeprowadzono laminektomię. Następnie leczenie FVIII 50 U kg<sup>-1</sup> co 8 godzin przez tydzień.</p>	<p>Po 3 miesiącach ustąpiły wszelkie objawy neurologiczne.</p>
Yamamoto 2000 [31]	<p>Wiek: 30 lat Hemofilia typu A</p>	<p>Pacjent został przyjęty do szpitala z powodu dreszczy, wysokiej gorączki i niedociśnienia. Trzy dni wcześniej został poddany dożylnej infuzji FVIII. Rozpoczęto antybiotykoterapię. Podawano także sól fizjologiczną oraz dopaminę. Zdiagnozowano gronkowca złocistego, którego wynikiem był wstrząs septyczny. Poziom fibrynogenu i płytek krwi obniżył się. RTG klatki piersiowej wykazało zmiany naciekowe w obydwu płucach. Podano meropenem, gentamycynę, metyloprednizolon, koncentrat antytrombinowy, rFVIII. W 7 dniu hospitalizacji nastąpiła utrata przytomności, a następnie zdiagnozowano hemiplegię. Tomografia komputerowa ujawniła krwawienie śródmięzgowe do prawej komory. Podanie rFVIII zwiększono do 46 U/kg. Na obrzęk mózgu zastosowano gliceryl oraz prednizolon. Temperaturę ciała utrzymywano poziomie 35°C. Stwierdzono 4 BU. W 25 dniu hospitalizacji poziom inhibitora spadł poniżej poziomu wykrywalnego. Wstrząs septyczny wywołany gronkowcem wpłynął na przejściowy wzrost inhibitora FVIII</p>	<p>Poziom FVIII w osoczu, przy braku terapii substytucyjnej utrzymywał się na poziomie 1,2% normy.</p>

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
<b>Kerkhoffs 2004 [32]</b>	<p>Wiek: 62 lata mężczyzna Łagodna hemofilia typu A</p>	<p><b>Profilaktyka okołoperacyjna</b></p> <p>Zawal mięśnia sercowego u pacjenta podczas terapii preparatem Kogenate-Bayer. Pacjent został przyjęty na oddział kardiologii na planowaną angiografię naczyń wieńcowych. W przeszłości jako leczenie okołoperacyjne u pacjenta zastosowano: DDAVP i krioprecypitatem (mniejsze zabiegi chirurgiczne).</p> <p>Pacjent w minionym roku odczuwał progresywny wysilkowy ból w obrębie klatki piersiowej (NYHA klasa: III/IV). W czasie testu wysiłkowego EGA wykazało zawal mięśnia sercowego. Przed angiografią pacjent otrzymał 4000 IU rFVIII (50 IU/kg/kg). Podczas infuzji pacjent czuł ból w klatce piersiowej z towarzyszącym spadkiem ciśnienia tętniczego krwi (85/55 mm Hg) oraz pojawieniem się rytmu węzłowego (40 bpm). EKG wykazało zawal dolnej ściany serca. Angiografia naczyń wieńcowych pokazała okludowaną prawą tętnicę wieńcową przez nowopowstały skrzep. Zastosowano przeskórną interwencję wieńcową z implantacją stentu wraz z podaniem glikoproteiny IIb/IIIa inhibitora abciksmabu (ReoPro). Po zabiegu przez 24 godz. podawano enoksaparin, a następnie przez 4 tyg. aspirynę. Podczas procedury i 4 dni po, podawano rFVIII w ciągłej infuzji w dawce 4000 IU/dzień.</p>	<p>Po wypisaniu ze szpitala rFVIII był podawany okresowo przez 1 tydz.</p>
<b>Kobayashi 2009 [33]</b>	<p>Wiek: 47 lat Hemofilia typu A Infekcja WZW C Neuropatia z powodu krigolobulinemii (leczenie prednizonem)</p>	<p>Pacjent przyjęty do szpitala z powodu wystąpienia proteinurii. Zaobserwowano obrzek i plamicę kończyn dolnych → leczenie interferonem-<math>\alpha</math> i ribawirinem → przerwanie terapii z powodu pojawienia się działań niepożądanych. Zalecono biopsję nerek. Okołoabiegowo podawano dożylnie preparat Kogenate-Bayer → biopsję wykonano po zastosowaniu 4000 U rFVIII → podano 3 dawki po 3000 U rFVIII: rano w dzień po zabiegu oraz dnia następnego rano i wieczorem. Rozpoczęto leczenie pegylowanym interferonem i ribawirinem, a także lenograstimem i epostyną-<math>\alpha</math>. Po 3 mies. poziom RNA HCV i proteinurii wzrosł. Rozpoczęto terapię prednizonem (40 mg/dzień) → ograniczono prednizonu → dodano cyklosporynę A (150 mg/dzień).</p>	<p>Po miesiącu terapii proteinuria poziom albumin zmniejszyły się.</p>
<b>Murugan 2006 [34]</b>	<p>Wiek: 5 tyg., chłopiec Matka i babcia są nosicielkami genu na hemofilię typu A</p>	<p>Po urodzeniu chłopiec otrzymał profilaktycznie preparat Kogenate-Bayer w dawce 35 IU/kg. U noworodka zaobserwowano sinicę i bezdech. EKG wykazało nieprawidłowe połączenie żyły płucnej. Chłopca skierowano na zabieg. Okołooperacyjnie stosowano Kogenate-Bayer. Infuzję kontynuowano do dnia 8 po operacji. Podano dwa bolusy co drugi dzień w dawce 250 IU/dł.</p>	<p>Nie zaobserwowano żadnych krwawień.</p>
<b>Nomoto 2000 [35]</b>	<p>Wiek: 70 lat Niezdiagnozowana wcześniej hemofilia typu A Pacjent po pneumektomii górnego płata lewego płuca.</p>	<p>Pacjent przyjęty na oddział z nowymi zmianami nowotworowymi w płucach; postawiono również diagnozę o hemofilię typu A. Pneumodektomię lewego płuca przeprowadzono przy zastosowaniu Kogenate-Bayer (3000 U). Interwencja chirurgiczna przeprowadzona w podobnym schemacie jak u pacjenta bez hemofilii → utrata krwi przekroczyła 1500 ml → podano świeżo mrożone osocze. Po interwencji podano Kogenate (8000 U w 1 dniu po operacji).</p>	<p>Podawano Kogenate w dawce 2 000 IU/dzień. Przeprowadzono transfuzję erytrocytów oraz podano świeżo mrożone osocze. Nie stwierdzono krwawień pooperacyjnych i innych działań niepożądanych.</p>

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Patel 2009 [36]	Wiek: 68 lat Hemofilia typu A	Pacjent z dusznościami. Przednioprogrodowe niedokrwienie serca. Skierowanie na cewnikowanie serca. Przed interwencją chirurgiczną podanie FFP. 12 i 24 godziny po interwencji podanie 25 U/kg. Podczas procedury zastosowano heparynę. Nie zaobserwowano krwawień pooperacyjnych. Leczenie kaptoprolemem. I aspirynę przez 30 dni po interwencji chirurgicznej, a następnie tylko aspirynę.	Pacjent doznał jedynie dwóch krwotoków z nosa podczas terapii antykoagulacyjnej.
Rodriguez 2010 [37]	Wiek: 5 mies. Ciężka hemofilia typu A Wskazanie: interwencja kardiologiczna z powodu tetralogii Fallota (TOF)	Przed operacją pacjent otrzymał bolus FVIII w dawce 100 IU/kg → ciągła infuzja Helixate-Bayer w dawce 10 IU/kg → znieczulenie ogólne → przed ułożeniem kaniuli podano heparynę + aprotoninę. Poziom FVIII w trakcie operacji (pomiar z mrożonej próbki osocza) wynosił 101,8% → bolus FVIII w ostatniej fazie operacji. Pooperacyjnie: infuzje FVIII między 10 a 25 IU/kg/godz. Nie stwierdzono inhibitorów. Po wypisie infuzje FVIII 50 U/kg/dawkę przez 7 dni. W wieku 8 mies. pacjent przeszedł zabieg obrzezania. Podano FVIIa → wystąpiło krwawienie (lekarze nie mogli stwierdzić z którego naczyń). Poziom inhibitora 2 BU → leczenie bolus FVIII 100 IU/kg → infuzja 15 IU/kg/godz. + kwas espiolon-aminokapronowy → terapia FVIII 500 IU co 8 godz. przez 1 tydz. lub 80 IU/kg/dawkę → poziom inhibitora FVIII = 198 BU.	2 mies. po operacji z powodu TOF poziom inhibitora FVIII wyniósł 2 BU. W wieku 16 mies., kiedy poziom inhibitora obniżył się do <10 BU pacjent został zakwalifikowany do badania klinicznego. W wieku 22 mies. poziom inhibitora wyniósł 14 BU.
Rock 1996 [38]	Wiek: 9 mies. chłopiec Ciężka hemofilia typu A	Podczas rutynowej wizyty w klinice leczenia hemofilii chłopiec zapadł w leżarg. Zaobserwowano także białosć skóry. Pacjent przyjął Kogenate w dawce 120 U/kg. Następnie przeprowadzono tomografię komputerową głowy, w wyniku której stwierdzono duży, lewostronny podwardukowy skroniowo-potyliczny krwiak. U pacjenta przeprowadzono kraniotomię i opróżnienie krwiaka. Zaraz po operacji rozpoczęto ciągłą infuzję preparatu Kogenate. Planowano utrzymać poziom FVIII na poziomie 1,0 U/ml. 9 dni po przyjęciu założony został port naczyńowy. Infekcję cewnika odnotowano 15 dni po przyjęciu. Pomimo terapii antybiotykowej infekcja utrzymywała się do 20 dnia pobytu, kiedy to usunięto z portu 20 ml ropy i założono nowy cewnik.	Pacjent został wypisany w 55 dniu pobytu w szpitalu po otrzymaniu łącznie 815 190 jednostek FVIII.
Sprunck 2012 [39]	Wiek: 38 lat Ciężka hemofilia typu A	Pacjent przyjęty na oddział z ostrym zespołem wieńcowym, niekwalifikujący się do angioplastyki, wskazanie do pomostowania tętnic wieńcowych → ciągła infuzja FVIII (Helixate NexGen) → na 30 min przed interwencją chirurgiczną bolus FVIII 50 IU kg <sup>-1</sup> poprzez wkłucie centralne → infuzja ciągła 4 IU kg <sup>-1</sup> godz. <sup>-1</sup> FVIII.	Ciągła infuzja została przerwana w dniu 13 kiedy pacjent został wypisany ze szpitala. Nie zaobserwowano krwawień.

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Suzuki 1995 [40]	Wiek 60 lat Łagodna hemofilia typu A	<p>U 60-letniego pacjenta pierwsze epizody krwawienia pojawiły się w wieku 40 lat. Podczas następnych 20 lat pacjent doświadczył jedynie 8 epizodów podskórnych lub domięśniowych krwawień z prawidłową odpowiedzią hemostatyczną po podaniu FVIII (krioprecypitatu-Cryo, koncentratu FVIII-Conco-eight, Hemofil-S, Hemofil-STR) i monoklonalnych oczyszczonych FVIII (Crosseight). Poziom inhibitora FVIII we krwi został uznany za nieistotny klinicznie. W tym czasie pacjent przyjmował także interferon w terapii przewlekłego zapalenia wątroby. W 1993 r. u pacjenta zdiagnozowano gruczolakorak okrzężnicy esowatej. Przeprowadzono resekcję części okrzężnicy z zastosowaniem preparatu Kogenate. Terapie kontynuowano przez 15 dni po operacji w infuzji ciągłej, następnie zastosowano leczenie okresowe. Podczas 29 dni pacjent przyjął łącznie 103 560 U, 73 dni po zaprzestaniu stosowania FVIII pacjent przyjął 1000 U preparatu Kogenate przez 3 dni z powodu krwawienia domięśniowego (mięsień tydki). Rozwinął się inhibitor FVIII (2BU/ml). W celu opanowania licznych krwawień podskórnych zastosowano Kogenate w dawce 3000-5000/epizod, przy czym nie uzyskano odpowiedniego efektu hemostatycznego. Wzrost inhibitora do poziomu 16 BU/ml.</p>	Zastosowano wysoka dawkę VIIa. Uzyskano zadowalający efekt hemostatyczny jednak poziom inhibitora utrzymał się.
White 2000 [41]	Wiek: 19 lat Łagodna hemofilia typu A	<p>Pacjent przyjęty na oddział z powodu złamania lewego wyrostka łokciowego → przeszedł otwarte nastawienie ze stabilizacją wewnętrzną. Pacjent otrzymał 50 IU kg<sup>-1</sup> → następnie w ciągłej infuzji 4 IU kg<sup>-1</sup> przez 5 dni (aby utrzymać poziom FVIII:C 0,80<sup>-1</sup> -1 IU kg<sup>-1</sup>) → po zabiegu 50 IU kg<sup>-1</sup> FVIII BID przez 2 dni → OD przez 3 dni → OD → 4 dni.</p> <p>Miesiąc po zabiegu pacjent przyjęty z powodu krwawienia do stawu prawej kostki → otrzymał 50 IU kg<sup>-1</sup> FVIII. Poziom FVIII: &lt;0,1 IU L<sup>-1</sup>, inhibitor FVIII: 70 BU. Przez następne 3 tygodnie wystąpiły krwawienia (z nosa, krwiomocz, dostawowe, przeszerzenia zagardłowej, mięśnia biodorowo-łędźwiowego) → leczenie FVIIa 90 µg kg<sup>-1</sup> → transtuzja 10 U czerwonycy krwinek → dożylnie 1 g kg<sup>-1</sup> immunoglobuliny → przez 2 tygodnie: prednizon 1 mg kg<sup>-1</sup> d<sup>-1</sup> oraz cyklofosfamid 150 mg d<sup>-1</sup>.</p>	Po 6 tyg. poziom FVIII wyniósł 0,4 IU-1.
White 2000 [41]	Wiek: 40 lat mężczyzna	<p>Poziom FVIII:C 0,07 IU ml<sup>-1</sup>. Przyjęty na zabieg wycięcia wyrostki kostnych prawej kostki. Otrzymał 50 IU kg<sup>-1</sup> → następnie w ciągłej infuzji 4 IU kg<sup>-1</sup> przez 5 dni. Poziom FVIII:C 0,80<sup>-1</sup> -1 IU kg<sup>-1</sup>. Po zabiegu 50 IU kg<sup>-1</sup> FVIII BID przez 2 dni → OD przez 3 dni → OD → 4 dni. 3 tygodnie po zabiegu pacjent przyjęty z powodu krwawienia do stawu prawej kostki → poziom FVIII:C → poziom inhibitora FVIII: 1 BU. Krwawienie oponowane przez podanie FVIIa 90 µg kg<sup>-1</sup> w 2 godz. odstępie → prednizon 1 mg kg<sup>-1</sup> dzień<sup>-1</sup> przez 2 tygodnie, dawka stopniowo obniżana przez następne 4 tygodnie. Poziom inhibitora wzrósł do 87 BU, przez 2 tygodnie: prednizon 1 mg kg<sup>-1</sup> d<sup>-1</sup> oraz cyklofosfamid 150 mg d<sup>-1</sup> → poziom inhibitora FVIII: 17 BU po przerwanianiu terapii: 77 BU.</p>	Pacjent odmówił przedłużonej intensywnej terapii immunosupresyjnej i zdecydował się na doraźne leczenie FVIIa.

### 3.4. Octanate

Tabela 6.  
Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Octanate na podstawie opisów przypadków

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
<b>Profilaktyka okołoperacyjna</b>			
Radossi 2008 [43]	<p>Wiek: 30 lat Ciężka hemofilia typu A WZW C</p> <p>Wiek: 43 lata Ciężka hemofilia typu A WZW C nosieli wirusa HIV leczenie doraźne</p>	<p>30-letni Pacjent wymagający zabiegu ortopedycznego (alloplastyka stawu skokowego). Przed zabiegiem dawka Emoclot D.I. 100 IU kg<sup>-1</sup> → kontynuacja leczenia (bolus co 12 godz.; całkowita dawka 50 000 IU) przez 70 dni</p> <p>Drugi pacjent również poddany zabiegowi ortopedycznemu. Zabieg został przeprowadzony podobnie jak w przypadku powyżej.</p>	<p>Nie stwierdzono żadnych działań niepożądanych po operacji. W 7-letnim okresie obserwacji nie stwierdzono bólu w kostce i problemów z chodzeniem.</p> <p>W drugim przypadku również nie stwierdzono komplikacji pooperacyjnych.</p>
<b>Indukcja tolerancji immunologicznej</b>			
Rivolta 2010 [44]	<p>Wiek: 60 lat Ciężka hemofilia typu A Leczenie doraźne</p>	<p>Przyjęty do na oddział z powodu krwiaka w mięśniu biodrowo-łędźwiowym, anemia (wymagana transfuzja), ból brzucha, utratą funkcji prawej kończyny dolnej. Leczenie Emoclot (7 dni) + rFVIIa (7 dni, dawka całkowita: 233 mg) z powodu wystąpienia inhibitora (190 BU) → rozpoczęcie ITI (Haemate; 100 IU/kg/dobę)</p>	<p>Nie stwierdzono epizodów krwawienia w trakcie ITI.</p>
T agliaferri 2009 [45]	<p>Wiek: 60 lat ciężka hemofilia typu A, artropatia leczone doraźne</p>	<p>Przyjęty do centrum leczenia hemofilii z powodu wolnego ustępowania krwiaka w mięśniu biodrowo-łędźwiowym → wykryto inhibitor FVIII (8 BU). Podczas następnego przyjęcia z powodu krwiaka leczony Emoclotem przez 8 dni (poziom inhibitora 0,2 BU) + konieczne leczenie VIIa z powodu inhibitora 190 BU. Następnie rozpoczęcie ITI (Haemate) w dawce 100 IU/kg/dobę.</p>	<p>Odpowiedź na ITI była całkowita. Nie zaobserwowano krwawień.</p>

### 3.5. Immunate

Tabela 7.  
Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Immunate na podstawie opisów przypadków

Publikacja	Charakterystyka pacjenta	Przebieg leczenia	Dalsze losy po zdarzeniu
Stancovic 2009 [42]	Wiek: 48 lat Łagodna hemofilia typu A	Całkowita alloplastyka stawu biodrowego. Podczas zabiegu zastosowano Immunate (50 IU kg <sup>-1</sup> ) BID. Poziom FVIII wynosił 120%–160%. Leczenie wspomagające: 20 mg enoksaparyny OD. Kontynuacja terapii przez 7 dni.	Nie stwierdzono żadnych komplikacji.

#### 4. PRZYCZYNY WYKLUCZENIA BADAŃ Z ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 8.  
Przyczyny wykluczenia badań z analizy

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Abdel-Messih 2011 [1]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Abildgaard 1991 [2]	Niezgodność w zakresie interwencji
Acharya 2006 [3]	Opracowanie wtórne
Addiego 1992 [4]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Addiego 1993 [5]	Opracowanie wtórne
Ahuja 2007 [6]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Al Saadi 2008 [7]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Aledort 2004 [8]	Opracowanie wtórne
Alsolaiman 2000 [9]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Ameri 2004 [10]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Ananyeva 2004 [11]	Opracowanie wtórne
Antovic 2010 [12]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Arami 2010 [13]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Arkin 1991 [14]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Arkin 1995 [15]	Przegląd niesystematyczny
Aronson 1991 [16]	Praca pogładowa
Aronstam 1983 [17]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Arora 2004 [18]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Astermark 1999 [19]	Niezgodność w zakresie populacji – populacja mieszana
Astermark 2003 [20]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Astermark 2006 [21]	Opracowanie wtórne
Auerswald 2009 [22]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Auerswald 2012 [23]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Aygoren-Pursun 1997 [24]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Aznar 1998 [25]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Aznar 2009 [26]	Niezgodność w zakresie interwencji
Bajwa 2009 [27]	Opracowanie wtórne
Balkan 2005 [28]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII



<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Ballarin 2008 [29]	Niezgodność w zakresie celu badania
Barnes 2004 [30]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Barnes 2006 [31]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Barrowcliffe 1994 [32]	Opracowanie wtórne
Barthels 2000 [33]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Bashari 2010 [34]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju rFVIII
Battle 1999 [35]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Batorova 2010 [36]	Praca pogładowa
Bauduer 2001 [37]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Baxter 2003 [38]	Praca pogładowa
Berntorp 1996 [39]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Berntorp 1999 [40]	Opracowanie wtórne
Berntorp 2001 [41]	Praca pogładowa
Berntorp 2001 [42]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych populacji
Bidlingmaier 2005 [43]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Bidlingmaier 2009 [44]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Biere-Rafi 2011 [45]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Biondo 2010 [46]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Biss 2003 [47]	Niezgodność w zakresie populacji – hemofilia nabyta
Biss 2008 [48]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Bjorkman 2010 [49]	Opracowanie wtórne
Blanchette 1996 [50]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Blanchette 2003 [51]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Blanchette 2004 [52]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Blanchette 2004 [53]	Praca pogładowa
Bodeker 2006 [54]	Opracowanie wtórne
Bollard 2000 [55]	Niezgodność w zakresie interwencji
Bona 1989 [56]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Borna 2007 [57]	Niezgodność w zakresie interwencji
Brackman 1991 [58]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Brackman 1994 [59]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Brak autora (Actual. Pharm. 2004, 427) [60]	Praca pogładowa
Brak autora (Actual. Pharm. 2004; - (427):8) [61]	Praca pogładowa
Brak autora (Drug Topics 2003; 147(3):36) [62]	Praca pogładowa
Brak autora (Dtsch. Apoth. Ztg. 1994, 134(18):66) [63]	Artykuł prasowy
Brak autora (Dtsch. Apoth. Ztg. 1994; 134(28):52-54) [64]	Praca pogładowa
Brak autora (Dtsch. Apoth. Ztg. 2000, 140(27):39) [65]	Artykuł prasowy
Brak autora (Dtsch. Apoth. Ztg. 2000, 140(33):36) [66]	Artykuł prasowy
Brak autora (Dtsch. Apoth. Ztg. 2004; 144(18):42-44) [67]	Praca pogładowa
Brak autora (Klin. Labor 1994; 40(1-2):101-102) [68]	Praca pogładowa
Brak autora (Phase III Profiles 1993; 3(1):6-17) [69]	Praca pogładowa
Brak autora (Prescrire Int. 1996; 5(21):10-13) [70]	Opracowanie wtórne
Bray 1992 [71]	Opracowanie wtórne
Bray 1994 [72]	Praca pogładowa
Brettler 1991 [73]	Niezgodność w zakresie interwencji
Brettler 1994 [74]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Brown 2003 [75]	List do redakcji
Callaghan 2011 [76]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Calvez 2001 [77]	Opracowanie wtórne
Calvez 2008 [78]	Przegląd niesystematyczny
Campbell 1998 [79]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Caram 2011 [80]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Carcao 2003 [81]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Carcao 2004 [82]	Komentarz
Carlsson 2008 [83]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Carvalho 2011 [84]	Niezgodność w zakresie celu badania – nie dotyczy własności hematologicznych
Celkan 2011 [85]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Chalazonitis 2007 [86]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Chalmers 2007 [87]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Chuansumrit 2007 [88]	Niezgodność w zakresie interwencji
Ciavarella 1996 [89]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Cohen 1991 [90]	List do redakcji
Collins 2009 [91]	Opracowanie wtórne
Collins 2010 [92]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Coumau 1996 [93]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Courter 2001 [94]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Crary 2006 [95]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Cruz 2010 [96]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Culic 2009 [97]	Niezgodność w zakresie języka publikacji – język chorwacki
Czubak 2011 [98]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
D'Amici 2010 [99]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Daniele 2011 [100]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Dargaud 2003 [101]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Davoodabadi 2011 [102]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
de Biasi 1991 [103]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
de Biasi 1994 [104]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
DeWitt 2010 [105]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Di Paola 2006 [106]	Opracowanie wtórne
Dielis 2008 [107]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Dietrich 2011 [108]	Niezgodność w zakresie metodyki – badanie na modelach zwierzęcych
DiMichele 2002 [109]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Dimichele 2007 [110]	Opracowanie wtórne
Dingli 2002 [111]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Dooriss 2009 [112]	Niezgodność w zakresie interwencji
Dunn AL 2006 [113]	Opracowanie wtórne
Dzinaj 1996 [114]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Eckhardt 2009 [115]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Eckhardt 2010 [116]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Elalfy 2010 [117]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Epstein 2009 [118]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Eren 2006 [119]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Ergelen 2009 [120]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Ettingshausen 2006 [121]	Praca pogładowa
Ewenstein 2003 [122]	Opracowanie wtórne
Ewenstein 2004 [123]	Opracowanie wtórne
Ewenstein 2004 [124]	Praca pogładowa
Ewenstein 2011 [125]	List do redakcji
Farrugia 2003 [126]	Opracowanie wtórne
Feldman 2006 [127]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Fernandez 2006 [128]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Ferrario 2007 [129]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Fijnvandraat 1997 [130]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Fischer 2000 [131]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Fischer 2002 [132]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Fischer 2010 [133]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Fischer 2011 [134]	Opracowanie wtórne
Fischer 2011 [135]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Frampton 2008 [136]	Praca pogładowa
Franchini 2005 [137]	Niezgodność w zakresie populacji
Franchini 2006 [138]	Opracowanie wtórne
Franchini 2010 [139]	Praca pogładowa
Franchini 2010 [140]	Praca pogładowa
Frauchiger 2010 [141]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Freedman 2002 [142]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Fricke 2003 [143]	Praca pogładowa
Fukui 1991 [144]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Fukumoto 2010 [145]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Fukutake 2008 [146]	Opracowanie wtórne

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Fukutake 2009 [147]	Opracowanie wtórne
Fukutake 2009 [148]	Opracowanie wtórne
Furby 2009 [149]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Gaboulaud 2002 [150]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Gahr 2008 [151]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Gale 1998 [152]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Geierova 2009 [153]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Ghosh 2002 [154]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Giampaolo 2011 [155]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Giangrande 2003 [156]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Gilbert 2011 [157]	Niezgodność w zakresie celu badania
Giles 1998 [158]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Girolami 2006 [159]	Opracowanie wtórne
Gomperts 1994 [160]	Opracowanie wtórne
Goodeve 2000 [161]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Goodeve 2003 [162]	Opracowanie wtórne
Gottstein 2009 [163]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Goudemand 2004 [164]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Goudemand 2006 [165]	Niezgodność w zakresie metodyki – brak analizy pojedynczych preparatów
Goudemand 2006 [166]	Niezgodność w zakresie interwencji
Gouw 2007 [167]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączna analiza czterech interwencji
Gouw 2007 [168]	Niezgodność w zakresie interwencji
Gouw 2009 [169]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju rFVIII
Grninger 2008 [170]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Gringeri 2004 [171]	Niezgodność w zakresie populacji – populacja mieszana z hemofilią A i B
Gringeri 2004 [172]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Gringeri 2007 [173]	Niezgodność w zakresie metodyki – opis planowanego badania
Gringeri 2010 [174]	Niezgodność w zakresie interwencji – Brak wyników dla ocenianej interwencji
Gringeri 2011 [175]	Przegląd niesystematyczny
Gringeri 2011 [176]	Przegląd niesystematyczny
Grove 1992 [177]	Opracowanie wtórne

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Grunewald 2001 [178]	Niezgodność w zakresie interwencji
Gruppo 1992 [179]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji / brak informacji na temat rodzaju FVIII
Gruppo 2003 [180]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Gruppo 2004 [181]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Guerois 1995 [182]	Praca poglądowa
Guglielmono 2009 [183]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Guillet 2006 [184]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Guzel 2006 [185]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Habermann 2004 [186]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Halimeh 2009 [187]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Halimeh 2009 [188]	Praca poglądowa
Hallet 2000 [189]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Hammel 2010 [190]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Hang 2011 [191]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Hanrahan 2003 [192]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Harper 1995 [193]	Niezgodność w zakresie interwencji
Harris 1979 [194]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Harrison 1991 [195]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Hatzipantelis 2007 [196]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Haubold 2010 [197]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Hay 1996 [198]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Hay 2006 [199]	Opracowanie wtórne
Hay 2010 [200]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Haya 2001 [201]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Haya 2007 [202]	Opracowanie wtórne
Heeg 1998 [203]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Heine 2009 [204]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Hellstern 1986 [205]	Niezgodność w zakresie celu badania
Henrard 2011 [206]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Hershgold 1966 [207]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Hilgartner 1991 [208]	Praca poglądowa

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Hill 2004 [209]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Hillman-Wiseman 1994 [210]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Holmberg 2011 [211]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Hoots 1994 [212]	Praca poglądowa
Hoots 2008 [213]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Horita 2002 [214]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Horling 2011 [215]	Niezgodność w zakresie metodyki – badanie na modelach zwierzęcych
Houissa 2003 [216]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Howarth 2005 [217]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak wyników dla ocenianej interwencji
Hsu 1999 [218]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Huang 2001 [219]	Niezgodność w zakresie interwencji
Hurst 1995 [220]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Hvas 2007 [221]	Niezgodność w zakresie interwencji
Ingerslev 1991 [222]	List do redakcji
Ingerslev 2002 [223]	Opracowanie wtórne
Ingerslev 2003 [224]	Niezgodność w zakresie interwencji
Inoue 2011 [225]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Iorio 2010 [226]	Niezgodność w zakresie metodyki – nie podano przeszukiwanych baz informacji
Iorio 2011 [227]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Isarangkura 1993 [228]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Jankowski 2007 [229]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Jarry 2008 [230]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Jebasingh 2009 [231]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Jijina 2001 [232]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Josephson 2004 [233]	Praca poglądowa
Josic 1999 [234]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Kallas 2001 [235]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Kar 2007 [236]	Niezgodność w zakresie celu badania
Kasper 1991 [237]	Praca poglądowa
Kasper 1999 [238]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Kausar 2009 [239]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Kavakli 1998 [240]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Keeling 2008 [241]	Opracowanie wtórne
Kelly 1997 [242]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Kerkhoffs 2004 [243]	List do redakcji
Kessel 2008 [244]	Niezgodność w zakresie interwencji
Key 2007 [245]	Opracowanie wtórne
Khrenov 2006 [246]	Niezgodność w zakresie interwencji
Klukowska 2007 [247]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Klukowska 2010 [248]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Klukowska i Laguna 2011 [249]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Knaub 2010 [250]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Knaub 2011 [251]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Knight 2003 [252]	Niezgodność w zakresie populacji – hemofilia A z inhibitorem
Knobe 2002 [253]	Niezgodność w zakresie populacji – populacja mieszana z hemofilią A i B
Knobe 2008 [254]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Kobayashi 1997 [255]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Koestenberger 2000 [256]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Koestenberger 2004 [257]	List do redakcji
Konigs 2009 [258]	Przegląd niesystematyczny
Kotwal 2007 [259]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Koyama 2006 [260]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Kreuz 1999 [261]	Przegląd niesystematyczny
Kreuz 1999 [262]	Niezgodność w zakresie populacji – populacja mieszana z hemofilią A i B
Kreuz 2002 [263]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Kreuz 2003 [264]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Kreuz 2010 [265]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Krolick 2005 [266]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Kubisz 2009 [267]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Kural 2007 [268]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Kurnik 2009 [269]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII



<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Kurth 2008 [270]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Kurth 2011 [271]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Kurth 2011 [272]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Laguna 2006 [273]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lambert 2007 [274]	Niezgodność w zakresie interwencji
Lambing 2011 [275]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Larson 2005 [276]	List do redakcji
Laub 1999 [277]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Laurian 1994 [278]	Niezgodność w zakresie interwencji
Lavigne-Lissalde 2005 [279]	Opracowanie wtórne
Lebreton 2009 [280]	Niezgodność w zakresie celu badania
Lechner 2009 [281]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lee 1999 [282]	Praca pogładowa
Lee 1999 [283]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Lee 2002 [284]	Praca pogładowa
Lee 2003 [285]	List do redakcji
Liesner 1996 [286]	Niezgodność w zakresie populacji – populacja mieszana
Lin 2004 [287]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Linares 2009 [288]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Linden 2003 [289]	Praca pogładowa
Ling 2003 [290]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Liou 2011 [291]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Liumbruno 2009 [292]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Ljung 2000 [293]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Ljung 2010 [294]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Lloyd 1997 [295]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Lloyd 2003 [296]	Opracowanie wtórne
Lloyd 2004 [297]	Niezgodność w zakresie celu badania
Lofqvist 1997 [298]	Niezgodność w zakresie populacji
Longo 1989 [299]	List do redakcji

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Luchtman-Jones 2006 [300]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Luk 2011 [301]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Lusher [302]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lusher 1993 [303]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lusher 1997 [304]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lusher 2000 [305]	Przeгляд niesystematyczny
Lusher 2002 [306]	Opracowanie wtórne
Lusher 2003 [307]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lusher 2004 [308]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lusher 2005 [309]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Lusher 2006 [310]	Niezgodność w zakresie interwencji
Lusher 2009 [311]	Praca poglądowa
Maclean 2011 [312]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Magli-Barioz 2004 [313]	Niezgodność w zakresie interwencji
Makiperna 2008 [314]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju pdFVIII
Mammen 2002 [315]	Opracowanie wtórne
Manco-Johnson 2007 [316]	Niezgodność w zakresie interwencji
Mancuso 2009 [317]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mancuso 2010 [318]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mancuso 2011 [319]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mancuso 2011 [320]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mannix 2004 [321]	Niezgodność w zakresie celu badania
Mannucci 1991 [322]	Praca poglądowa
Mannucci 1991 [323]	Opracowanie wtórne
Mannucci 2006 [324]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mannucci 2007 [325]	Niezgodność w zakresie metodyki – opis planowanego badania
Mannucci 2010 [326]	Praca poglądowa
Marques 2003 [327]	Niezgodność w zakresie języka publikacji – język hiszpański
Martinez-Murillo 2004 [328]	Niezgodność w zakresie metodyki – brak rozróżnienia poszczególnych czynników
Martinowicz 1992 [329]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Martinowicz 1995 [330]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Martinowitz 2008 [331]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Martinowitz 2010 [332]	Niezdgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Martinowitz 2011 [333]	Niezdgodność w zakresie metodyki – brak możliwości analizy informacji
Mathias 2005 [334]	Niezdgodność w zakresie populacji – populacja mieszana z hemofilią A i B
Mathias 2009 [335]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Matsui 1999 [336]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Matsushita 2006 [337]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Mauser-Bunschoten 2001 [338]	Niezdgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Mauser-Bunschoten 2007 [339]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Mauz-Korholz 1997 [340]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
McCormack 2005 [341]	Praca pogładowa
Meeks 2006 [342]	Opracowanie wtórne
Merlini 2005 [343]	Niezdgodność w zakresie interwencji
Mikami 2005 [344]	Niezdgodność w zakresie interwencji
Miller 2011 [345]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mingot 2009 [346]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mirbehbahani 2011 [347]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Mohamed 2011 [348]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Mondorf 2001 [349]	Niezdgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Mondorf 2006 [350]	Niezdgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Morado 2005 [351]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Morfini 1992 [352]	Niezdgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Morfini 1993 [353]	Niezdgodność w zakresie populacji
Morfini 1994 [354]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Morfini 2007 [355]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Morfini 2008 [356]	Niezdgodność w zakresie populacji – hemofilia B
Morfini 2010 [357]	Niezdgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Morsing 2009 [358]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Muntean 2002 [359]	Niezdgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Murugan 2006 [360]	Niezdgodność w zakresie interwencji

Badanie	Przyczyna wykluczenia
Musso 2008 [361]	Opracowanie wtórne
Nagano 2004 [362]	List do redakcji
Needham 2009 [363]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Neidhardt 2005 [364]	Niezgodność w zakresie interwencji
Nerich 2008 [365]	Opracowanie wtórne
Neutzling 1994 [366]	Praca pogładowa
Nomoto 2000 [367]	Niezgodność w zakresie interwencji
Oh 2009 [368]	Opracowanie wtórne
Oh 2010 [369]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Oh 2011 [370]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Oldenburg 1995 [371]	Opracowanie wtórne
Oldenburg 1999 [372]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Oren 1999 [373]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Oshio 2006 [374]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Ostronoff 2006 [375]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Pandey 2011 [376]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Panicker 2003 [377]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak rozróżnienia efektywności pomiędzy Recombinate lub Kogenate
Parti 2005 [378]	Niezgodność w zakresie interwencji
Pautard Muchemblem 2009 [379]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Peerlinck 1997 [380]	Niezgodność w zakresie metodyki – brak osobnych wyników dla Recombinate po inhibicji
Peerlinck 2006 [381]	Niezgodność w zakresie interwencji
Pennington 1991 [382]	Niezgodność w zakresie interwencji
Pergantou 2010 [383]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Petrini 2003 [384]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Pfeiffer 2011 [385]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Piccin 2009 [386]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Pipe 2008 [387]	Opracowanie wtórne
Pipe 2009 [388]	Opracowanie wtórne
Pollmann 1999 [389]	List do redakcji
Pollmann 2004 [390]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Powell 1997 [391]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Powell 2011 [392]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Powell 2012 [393]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak wyników dla ocenianej interwencji
Prescott 1997 [394]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Puetz 2001 [395]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Purcell 2008 [396]	Opracowanie wtórne
Quintana-Molina 2004 [397]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Quintero 2008 [398]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Rabie 2004 [399]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Raffo 2011 [400]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Ramadan 2005 [401]	Niezgodność w zakresie interwencji
Rea 2009 [402]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji / łączne wyniki dla różnych interwencji
Redwine 2007 [403]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Regan 2006 [404]	Niezgodność w zakresie metodyki – badanie in vitro
Revel-Vilk 2010 [405]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Robbins 2001 [406]	Niezgodność w zakresie interwencji
Rochat 1999 [407]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Rocino 1999 [408]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Rocino 2009 [409]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Rodell 1990 [410]	Opracowanie wtórne
Rodriguez 2002 [411]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Rodriguez-Merchan 1997 [412]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Rogers 2007 [413]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Rossi 2011 [414]	Przegląd niesystematyczny
Rothschild [415]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Rothschild 1998 [416]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Rousell 1989 [417]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Roussel-Robert 2003 [418]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Russell 2005 [419]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Saab 2004 [420]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Saenko 2003 [421]	Opracowanie wtórne
Sakata 2012 [422]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Salvagno 2009 [423]	Niezgodność w zakresie interwencji
Santagostino 1998 [424]	Niezgodność w zakresie interwencji
Santagostino 2005 [425]	Niezgodność w zakresie interwencji
Santagostino 2009 [426]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Sartori 2008 [427]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Saulyte Trakymiene 2010 [428]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Sawecka 2005 [429]	Niezgodność w zakresie interwencji
Scandella 2000 [430]	Niezgodność w zakresie interwencji
Scharrer 1991 [431]	Opracowanie wtórne
Scharrer 1994 [432]	Opracowanie wtórne
Scharrer 1999 [433]	Przegląd niesystematyczny
Scheibel 1985 [434]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Schellekens 2002 [435]	Opracowanie wtórne
Schobess 2008 [436]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Scholz 2008 [437]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Schramm 2009 [438]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Schwartz 1990 [439]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Schwartz 1991 [440]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Schwartz 2010 [441]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Schwarz 2008 [442]	Niezgodność w zakresie interwencji
Sclar 2005 [443]	Opracowanie wtórne
Scoble 1998 [444]	Praca pogładowa
Serban 2008 [445]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Serban 2009 [446]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Seremetis 1999 [447]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Shapiro 2007 [448]	Przegląd niesystematyczny
Shapiro 2009 [449]	Opracowanie wtórne
Shapiro 2011 [450]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Sharathkumar 2003 [451]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Sharathkumar 2011 [452]	Praca pogładowa

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Shaw-Schwyzler 2010 [453]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Sheridan 2009 [454]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji dotyczących ocenianych interwencji
Sheth 2001 [455]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Siegmund 2010 [456]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Siegmund 2010 [457]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Siekmann 2011 [458]	Praca poglądowa
Singer 1996 [459]	Niezgodność w zakresie interwencji
Singleton 2007 [460]	Niezgodność w zakresie interwencji
Sinha 2009 [461]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Smid 1995 [462]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Smith 1996 [463]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Smolka 2007 [464]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Spotts 2004 [465]	Opracowanie wtórne
Spotts 2010 [466]	Opracowanie wtórne
Stasko 2009 [467]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Steele 2004 [468]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Stein 1993 [469]	Niezgodność w zakresie interwencji
Stiefel 2010 [470]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Strauss 2011 [471]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Sultan 1992 [472]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Suzuki 1995 [473]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Suzuki 2006 [474]	Niezgodność w zakresie interwencji
Szczepanik 2010 [475]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych populacji
Szucs 1996 [476]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Tagariello 2008 [477]	Niezgodność w zakresie interwencji
Tagliaferri 2006 [478]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Tagliaferri 2008 [479]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Taki 2009 [480]	Opracowanie wtórne
Tamura 2006 [481]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Tanaka 2005 [482]	Niezgodność w zakresie języka publikacji
Teitel 1998 [483]	Niezgodność w zakresie interwencji

<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Teitel 2002 [484]	List do redakcji
Tengborn 1992 [485]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Tengsupakul 2010 [486]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
ter Avest 2008 [487]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Terada 2008 [488]	Niezgodność w zakresie języka publikacji
Timperio 2009 [489]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Torghabeh 2004 [490]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Tusell 2002 [491]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Unuvar 2000 [492]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Uprichard 2010 [493]	Niezgodność w zakresie celu badania
van der Bom 2009 [494]	Opracowanie wtórne
van der Bom 2010 [495]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
van der Heide 2006 [496]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Varon 1995 [497]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Verbruggen 2007 [498]	List do redakcji
Vincent 2008 [499]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Vincent 2009 [500]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Vincent 2009 [501]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych
Viuff 2010 [502]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Viuff 2011 [503]	Niezgodność w zakresie metodyki – badanie in vitro
Vlot 2002 [504]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
von Auer 2005 [505]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Von Depka 2005 [506]	Opracowanie wtórne
Walker 1992 [507]	List do redakcji
Wang 2008 [508]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Wang 2009 [509]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Wang 2010 [510]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Wasielowski 1999 [511]	Niezgodność w zakresie interwencji
White 1989 [512]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
White 1994 [513]	Opracowanie wtórne



<b>Badanie</b>	<b>Przyczyna wykluczenia</b>
Wight 2003 [514]	Opracowanie wtórne
Windyga 1998 [515]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Windyga 2006 [516]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Witmer 2011 [517]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Wolf 2004 [518]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Wu 2010 [519]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Wu 2011 [520]	Niezgodność w zakresie metodyki – łączne wyniki dla różnych interwencji
Xafaki 2011 [521]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Yamamoto 2000 [522]	Niezgodność w zakresie interwencji
Yee 1997 [523]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Yee 2002 [524]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Yeh 1999 [525]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII
Yoshioka 2006 [526]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak ocenianej interwencji
Zanon 1999 [527]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Zolla 2009 [528]	Niezgodność w zakresie punktów końcowych – brak ocenianych punktów końcowych
Zwart-van Rijkom 2002 [529]	Niezgodność w zakresie interwencji – brak informacji na temat rodzaju FVIII

## 5. BADANIA W TOKU

Tabela 9.  
Badania kliniczne w toku (wg ISRCTN) - czynnik VIII w leczeniu hemofilii A

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Clinical study in which the long term effect of Human-cl rhFVIII is investigated in children with severe haemophilia A, who were previously treated in the GENA-03 study (ISRCTN99606748)	W toku	Dzieci (2–13 lat) z ciężką postacią hemofilii A, które uczestniczyły w badaniu GENA-03	60	Ocena długoterminowej skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności Human-cl rhFVIII <sup>a</sup>	Rozpoczęcie: 31.10.2011 Zakończenie: 31.10.2014
Prospective clinical study in children with severe haemophilia A to investigate clinical efficacy, immunogenicity, pharmacokinetics, and safety of Human-cl rhFVIII (ISRCTN71212110)	Zakończone	Dzieci (2–12 lat) płci męskiej z ciężką postacią hemofilii A leczone wcześniej koncentratami czynnika VIII	60	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki Human-cl rhFVIII <sup>a</sup>	Rozpoczęcie: 01.01.2011 Zakończenie: 01.12.2011
Clinical study to investigate the long-term safety and efficacy of human cell line recombinant Factor VIII (human-cl rhFVIII) in previously treated patients with severe haemophilia A (ISRCTN90038418)	W toku	Mężczyźni (18–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej human-cl rhFVIII <sup>a</sup>	22	Długoterminowa ocena immunogenności potencjału human-cl rhFVIII <sup>a</sup>	Rozpoczęcie: 01.11.2009 Zakończenie: 01.01.2012
Clinical study to investigate the pharmacokinetics, efficacy, safety and immunogenicity of human-cl rhFVIII in previously treated patients with severe haemophilia A (ISRCTN87293301)	Zakończone	Mężczyźni (18–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej koncentratami czynnika VIII	20	Porównanie farmakokinetyki oraz ocena skuteczności leczenia profilaktycznego human-cl rhFVIII <sup>a</sup> i Kogenate/Helexate	Rozpoczęcie: 01.03.2009 Zakończenie: 01.12.2009

a) ludzki rekombinowany VIII czynnik krzepnięcia wyprodukowany przy udziale ludzkich linii komórkowych

Tabela 10.  
Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov) - czynnik VIII w leczeniu hemofilii A

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Pharmacokinetics, Efficacy and Safety Study of IMMUNATE SD (Human Plasma-Derived Coagulation Factor VIII Concentrate) in Hemophilia A Patients (NCT00162019)	Zakończone	Mężczyźni (12–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej koncentratami czynnika VIII	56	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki IMMUNATE SD oraz ich porównanie z IMMUNATE	Rozpoczęcie: III 2003 Zakończenie zbierania danych: VIII 2004
Hemophilia Adult Prophylaxis Study (NCT01405742)	W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Mężczyźni (≥18 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami zawierającymi czynnik VIII	20	Porównanie skuteczności rekombinowanego czynnika VIII w dawce 40 IU/kg podanej jeden raz oraz trzy razy w tygodniu	Rozpoczęcie: VIII 2011 Zakończenie zbierania danych: VI 2013
Phase 3/4 Study of a Recombinant Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM): Comparison of Continuous Infusion Versus Intermittent Bolus Infusion in Hemophilia A Subjects Undergoing Major Orthopedic Surgery (NCT00357656)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dorośli (18–70 lat) z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej koncentratami czynnika VIII z zaplanowaną jednostronną operacją ortopedyczną wymagającą zastosowania drenażu	60	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa rAHF-PFM w ciągłym wlewie dożylnym oraz przerywanym wlewie w bolusie w warunkach operacyjnych i pooperacyjnych	Rozpoczęcie: VI 2006 Zakończenie zbierania danych: X 2014
Study to Establish Bioequivalence of ReFacto AF (BDDrFVIII) With Advate (FLrFVIII) in Hemophilia A (NCT00141843)	Zakończone	Mężczyźni (≥12 lat) z ciężką lub umiarkowaną ciężką postacią hemofilii A	100	Ocena równoważności biologicznej ReFacto AF i Advate oraz porównanie ich skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki	Rozpoczęcie: VII 2005 Zakończenie zbierania danych: XI 2006
Assessment of the Risk of Inhibitor Formation in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A (NCT00621673)	Przerwane	Mężczyźni (12–60 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni preparatami czynnika VIII produkowanego przy użyciu CHO	4	Ocena ryzyka wytworzenia inhibitorów lub przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII przy zmianie leczenia z czynnika VIII produkowanego przy użyciu CHO na Kogenate Bayer	Rozpoczęcie: V 2006 Zakończenie zbierania danych: X 2006
A Trial to Compare Prophylaxis Therapy to On-demand Therapy With a New Full Length Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A (Leopold II) (NCT01233258)	W toku	Mężczyźni (12–60 lat) z ciężką postacią hemofilii A aktualnie oraz w przeszłości doraźnie leczeni preparatami czynnika VIII	80	Porównanie skuteczności BAY81-8973 w leczeniu profilaktycznym oraz w terapii na żądanie	Rozpoczęcie: I 2011 Zakończenie zbierania danych: X 2012

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<b>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 (RESIST NAIVE) (NCT01051544)</b>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Mężczyźni z ciężką postacią hemofilii A i inhibitorami czynnika VIII	148	Porównanie skuteczności koncentratów czynnika VIII zawierającego i pozbawionego czynnika von Willebranda w indukcji tolerancji immunologicznej	Rozpoczęcie: VI 2009 Zakończenie zbierania danych: VI 2015
<b>Prophylaxis Study of Recombinant Factor VIII Manufactured Protein-Free (rAHF-PFM) in Patients With Hemophilia A (NCT00243386)</b>	Zakończone	Pacjenci (7–65 lat) z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	66	Porównanie częstości występowania krwawień po zastosowaniu standardowej i alternatywnej profilaktyki z wykorzystaniem Advate	Rozpoczęcie: II 2006 Zakończenie zbierania danych: X 2010
<b>Study of Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients With Hemophilia A (NCT00157040)</b>	Zakończone	Dzieci (≤6 lat) z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A leczone wcześniej preparatami czynnika VIII	50	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki rAHF-PFM u dzieci	Rozpoczęcie: VI 2002 Zakończenie zbierania danych: I 2005
<b>Safety and Efficacy Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients Undergoing Surgery (NCT00157105)</b>	Zakończone	Pacjenci (≥5 lat) z ciężką lub umiarkowanie ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII i wymagający chirurgicznego, dentyścycznego lub innego inwazyjnego zabiegu	bd	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rAHF-PFM u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym	Rozpoczęcie: II 2001 Zakończenie zbierania danych: VIII 2004
<b>BAY14-2222 Continuous Infusion in Surgeries (NCT00606060)</b>	Zakończone	Mężczyźni (12–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	15	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa Kogenate podawanego we wlewie ciągłym u pacjentów poddanych zabiegom chirurgicznym	Rozpoczęcie: VII 2004 Zakończenie zbierania danych: V 2005
<b>Pharmacokinetic Study of ADVATE 3000 IU in Previously Treated Patients With Severe Hemophilia A (NCT00916032)</b>	Zakończone	Mężczyźni (18–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	23	Porównanie parametrów farmakokinetycznych Advate w dwóch sposobach podania	Rozpoczęcie: VI 2009 Zakończenie zbierania danych: V 2010

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Study of Pharmacokinetics, Efficacy and Safety of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Hemophilia A Patients - A Continuation of Clinical Study 069901 (NCT00157053)	Zakończone	Mężczyźni (≥10 lat) z ciężką postacią hemofilii A biorący udział w badaniu 069901	bd	Ocena skuteczności, bezpieczeństwa i farmakokinetyki rAHF-PFM	Rozpoczęcie: VI 2009 Zakończenie zbierania danych: V 2010
Canadian Hemophilia Prophylaxis Study (CHPS) (NCT01085344)	W toku	Dzieci płci męskiej (1–2,5 roku) z ciężką postacią hemofilii A	56	Ocena częstości występowania krwawień w obrębie stawów po zastosowaniu profilaktyki rosnącą dawką czynnika VIII	Rozpoczęcie: VII 1997 Zakończenie zbierania danych: XII 2012
Early Prophylaxis Immunologic Challenge (EPIC) Study (NCT01376700)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dzieci płci męskiej (≤1 rok) z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A leczone wcześniej preparatami czynnika VIII	100	Ocena skuteczności wczesnej profilaktyki z wykorzystaniem Advate w zmniejszeniu częstości występowania inhibitorów czynnika VIII	Rozpoczęcie: VIII 2011 Zakończenie zbierania danych: II 2016
Study Comparing Blood Levels of ReFacto and Advate in Hemophilia A (NCT00168051)	Zakończone	Mężczyźni (18–64 lata) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	30	Porównanie parametrów farmakokinetycznych ReFacto i Advate	Rozpoczęcie: IV 2005 Zakończenie zbierania danych: bd
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 (SPINART) (NCT00623480)	W toku	Mężczyźni (12–50 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	84	Porównanie wpływu profilaktyki wtórnej i leczenia epizodycznego na częstości występowania krwawień i stopień uszkodzenia stawów	Rozpoczęcie: III 2008 Zakończenie zbierania danych: IX 2011
Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of a New Full Length Recombinant Human FVIII for Hemophilia A (Leopold I) (NCT01029340)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Mężczyźni (12–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A aktualnie oraz w przeszłości leczeni preparatami czynnika VIII	65	Ocena farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa leczenia profilaktycznego z wykorzystaniem BAY81-8973 oraz Kogenate Bayer	Rozpoczęcie: XII 2009 Zakończenie zbierania danych: IV 2012
Comparison of the Action of Drugs in the Body and Safety of N8 and Advate® in Haemophilia A Subjects (NCT00837356)	Zakończone	Mężczyźni (12–55 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	23	Porównanie skuteczności i bezpieczeństwa N8 oraz Advate	Rozpoczęcie: III 2009 Zakończenie zbierania danych: X 2009

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
Pharmacokinetic Comparison of Advate rAHF-PFM With Recombinate rAHF in Patients With Severe Hemophilia A (NCT00666406)	Zakończone	Pacjenci (15–60 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	9	Porównanie parametrów farmakokinetycznych i bezpieczeństwa stosowania Advate i Recombinate	Rozpoczęcie: III 2008 Zakończenie zbierania danych: VIII 2009
Efficacy and Safety Study of a Recombinant and Protein-Free Factor VIII (rAHF-PFM) in Pediatric Patients in Canada With Hemophilia A - A Continuation of Baxter Study 060101 (NCT00189982)	Zakończone	Dzieci płci męskiej (≤6 lat) uczestniczące w badaniu 060101	4	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa rAHF-PFM u dzieci	Rozpoczęcie: XII 2004 Zakończenie zbierania danych: XI 2006
Once-A-Day Prophylaxis for Youth and Young Adults With Severe Hemophilia A (NCT00717626)	bd	Mężczyźni (12–24 lata) z ciężką postacią hemofilii A	25	Ocena możliwości przeprowadzenia badania klinicznego dotyczącego profilaktyki na dużą skalę	Rozpoczęcie: VII 2008 Zakończenie zbierania danych: XII 2009
An Open-label Safety, Efficacy and Pharmacokinetic Study of a Recombinant FVIII Compared to Recombinant Human Antihemophilic FVIII in Patients With Severe Hemophilia A (NCT01486927)	W toku (jeszcze nie rekrutuje pacjentów)	Mężczyźni (12–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	104	Porównanie farmakokinetyki, skuteczności i bezpieczeństwa oktokogu alfa oraz CSL627	Rozpoczęcie: XII 2011 Zakończenie zbierania danych: III 2014
EFFEKT - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE Bayer (NCT00874926)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Mężczyźni z ciężką postacią hemofilii A	350	Uzyskanie danych dotyczących leczenia długoterminowego, bezpieczeństwa, skuteczności i akceptacji przez pacjentów Kogenate Bayer	Rozpoczęcie: VI 2008 Zakończenie zbierania danych: XII 2011
Prophylaxis Versus On-demand Therapy Through Economic Report (POTTER) (NCT01159587)	Zakończone	Pacjenci (12–55 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	58	Porównanie profilaktyki wtórnej oraz terapii na żądanie poprzez ocenę zmian statusu ortopedycznego pacjenta i ocenę farmakoekonomiczną	Rozpoczęcie: VII 2004 Zakończenie zbierania danych: XII 2010
Pharmacokinetics and Safety of a Single Intravenous Infusion of BAY 79-4980 (NCT00629837)	Zakończone	Mężczyźni (12–60 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	27	Porównanie profili farmakokinetycznych po jednorazowym podaniu dwóch dawek Kogenate Bayer Liposome lub Kogenate Bayer	Rozpoczęcie: IX 2005 Zakończenie zbierania danych: III 2006
ADVATE Post Authorization Safety Surveillance (NCT00214734)	Zakończone	Mężczyźni z ciężką lub umiarkowaną postacią hemofilii A	450	Ocena częstości występowania działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Advate	Rozpoczęcie: VIII 2005 Zakończenie zbierania danych: I 2007

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
<b>EffeKt Taiwan- Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® Bayer in Taiwan (NCT00932555)</b>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Mężczyźni z hemofilią A leczeni Kogenate Bayer	100	Uzyskanie danych dotyczących leczenia długoterminowego, bezpieczeństwa, skuteczności i akceptacji przez pacjentów Kogenate Bayer	Rozpoczęcie: VI 2009 Zakończenie zbierania danych: XII 2011
<b>Effekt-2 - Efficacy and Safety of Long-term Treatment With KOGENATE® Bayer in Latin America (NCT00969319)</b>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Mężczyźni z hemofilią A leczeni Kogenate Bayer	120	Uzyskanie danych dotyczących leczenia długoterminowego, bezpieczeństwa, skuteczności i akceptacji przez pacjentów Kogenate Bayer/Bayer	Rozpoczęcie: VI 2009 Zakończenie zbierania danych: XII 2012
<b>Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET) (NCT01064284)</b>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dzieci płci męskiej (≤6 lat) z ciężką postacią hemofilii A nieleczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	300	Ocena immunogenności koncentratów czynnika VIII zawierającego lub nie czynnik von Willebranda	Rozpoczęcie: XI 2009 Zakończenie zbierania danych: XI 2014
<b>BAY81-8973 Pediatric Safety and Efficacy Trial (NCT01311648)</b>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Dzieci płci męskiej (≤12 lat) z ciężką postacią hemofilii A	75	Ocena skuteczności i bezpieczeństwa stosowania BAY81-8973 w profilaktyce i w przypadku krwawień u dzieci	Rozpoczęcie: VI 2011 Zakończenie zbierania danych: XII 2014
<b>Study of the Efficacy of Human Recombinant Factor VIII (Kogenate Bayer) Reconstituted in Pegylated Liposomes (NCT00245297)</b>	Zakończone	Mężczyźni (18–60 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	16	Ocena długości okresów pomiędzy krwawieniami po infuzjach Kogenate Bayer rozpuszczonego w zawiesinie liposomów w porównaniu z preparatem standardowym	Rozpoczęcie: X 2006 Zakończenie zbierania danych: IV 2006
<b>International PMS Study - KOGENATE Bayer (NCT00864552)</b>	Zakończone	Mężczyźni z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej Kogenate Bayer	200	Ocena długoterminowego bezpieczeństwa, skuteczności i akceptacji przez pacjentów Kogenate Bayer	Rozpoczęcie: XII 2002 Zakończenie zbierania danych: XII 2005
<b>Kogenate Bayer Regulatory Post-Marketing Surveillance (KG0910KR) (NCT01386268)</b>	W toku (rekrutacja pacjentów)	Koreańscy pacjenci z hemofilią A leczeni wcześniej Kogenate Bayer	70	Uzyskanie danych dotyczących bezpieczeństwa, skuteczności i tolerancji Kogenate Bayer	Rozpoczęcie: VI 2011 Zakończenie zbierania danych: XII 2013
<b>Clinical Study to Investigate the Pharmacokinetics, Efficacy, Safety and Immunogenicity of a Recombinant FVIII in Patients With Severe Hemophilia A (NCT00989196)</b>	W toku	Mężczyźni (12–65 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	20	Ocena farmakokinetyki, skuteczności, bezpieczeństwa i immunogenności ludzkiego rekombinowanego czynnika VIII wyprodukowanego przy udziale ludzkich linii komórkowych	Rozpoczęcie: V 2010 Zakończenie zbierania danych: X 2011

Tytuł (identyfikator)	Etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Cel badania	Data rozpoczęcia i zakończenia badania
International Immune Tolerance Study (NCT00212472)	Przerwane	Dzieci (≤7 lat) z ciężką postacią hemofilii A i obecnymi inhibitorami czynnika VIII	134	Porównanie skuteczności niskiej i wysokiej dawki czynnika VIII w indukcji tolerancji immunologicznej	Rozpoczęcie: VII 2002 Zakończenie zbierania danych: XII 2010
Evaluation of the Reasons and Consequences of Bleeding in Late Teens and Early Adulthood Patients With Severe Hemophilia A (NCT00782470)	Zakończone	Mężczyźni (14–29 lat) z ciężką postacią hemofilii A	38	Ocena częstości występowania krwawień u pacjentów leczonych profilaktycznie oraz przestawionych z profilaktyki na terapię na żądanie	Rozpoczęcie: XII 2007 Zakończenie zbierania danych: XI 2010
Non-interventional Observation of Practical Implementation, Efficacy and Safety of Continuous Infusion With KOGENATE Bayer in Surgery (NO PEACKS) (NCT00922597)	W toku (rekrutacja pacjentów)	Mężczyźni z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	100	Uzyskanie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności ciągłego wlewu Kogenate Bayer w leczeniu chirurgicznym	Rozpoczęcie: II 2009 Zakończenie zbierania danych: XII 2011
Efficacy and Safety Study of Human-cl rhFVIII in PTPs With Severe Hemophilia A (NCT01125813)	W toku	Mężczyźni (≥12 lat) z ciężką postacią hemofilii A leczeni wcześniej preparatami czynnika VIII	32	Ocena skuteczności ludzkiego rekombinowanego czynnika VIII wyprodukowanego przy udziale ludzkich linii komórkowych w leczeniu profilaktycznym, leczeniu krwawień oraz profilaktyce chirurgicznej	Rozpoczęcie: VI 2010 Zakończenie zbierania danych: I 2012



## 6. KLASYFIKACJA DONIESIEŃ NAUKOWYCH ODNOSZĄCYCH SIĘ DO TERAPII

Tabela 11.  
Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego
	IB	Systematyczny przegląd literatury bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pretest/posttest
	IVB	Seria przypadków – badanie posttest
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

## 7. FORMULARZE OCENY WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Tabela 12.  
Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
<b>Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych</b>			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu leczenia?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

Tabela 13.  
Formularz oceny wiarygodności badań NRCT

Kryteria	Badanie
<b>Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM</b>	
<b>Miejsca badania</b>	
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?	
4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	

Kryteria	Badanie
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące działań niepożądanych?	
9. Czy badanie miało grupę kontrolną?	
Suma punktów (max. 9 pkt)	

Tabela 14.  
Formularz oceny wiarygodności badań RCT

Badanie	Miejsce badania	Design	Podtyp	Metoda randomizacji	Metoda podwójnego zaślepienia	Zaślepienie			Informacja o utracie z badania	Analiza wyników	AC	J
						pacjenci	badacze	ocena wyników				
Badanie												

Badanie

## 8. FORMULARZE DLA EKSTRAHOWANYCH DANYCH

Tabela 15.  
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań

Badanie	
Cel badania	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Oceniane punkty końcowe	Testowana hipoteza wyjściowa
Charakterystyka populacji	Interwencja
Liczba pacjentów	Interwencja i rodzaj terapii
Wiek w latach	
Odsetek mężczyzn	
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Schemat leczenia
Czas trwania HA w latach	
Stopień ciężkości HA	Kointerwencje
Wcześniejsze leczenie FVIII	
Wyjściowa wartość poziomu FVIII	Okres obserwacji
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	
Ocena wg zmodyfikowanych kryteriów NICE	
Metoda analizy wyników	
Utrata z badania (%)	
Lokalizacja badania	
Sponsor badania	

Tabela 16.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dichotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 17.  
Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Kontrola		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD

## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Abdel-Messih IY, Habashy DM, Moftah SG, et al. Persistent factor VIII inhibitors and orthopaedic complications in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011; 17(3):490-493.
2. Abildgaard CF. Immunologic safety of recombinant factor VIII. The rFactor VIII Clinical Trial Group. *Semin.Hematol.* 1991; 28(2 Suppl 1):44.
3. Acharya SS, Dimichele DM. Management of factor VIII inhibitors. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2006; 19(1):51-66.
4. Addiego JE, Gomperts E, Liu SL, 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.
5. Addiego J, Kasper C, Abildgaard C, et al. Frequency of inhibitor development in haemophiliacs treated with low-purity factor VIII. *Lancet.* 1993; 342(8869):462-464.
6. Ahuja SP, Sidonio R, Raj AB, et al. Successful combination therapy of a proximal haemophilic pseudotumour with surgery, radiation and embolization in a child with mild haemophilia A. *Haemophilia*. 2007; 13(2):209-212.
7. Al Saadi AS, Al Wadan AH, El Hamarneh SA, et al. Life-threatening biopsy of an iliopsoas pseudotumour in a patient with haemophilia: A case report 1005. *Journal of Medical Case Reports.* 2008; 2:
8. Aledort LM. Hemophilia replacement products, clinical trials: Inhibitors and pharmacokinetics - Can they be done? [3] 1493. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2004; 2(10):1855-1856.
9. Alsolaiman MM, Chang K, Arjomand H, et al. Acute left anterior descending artery occlusion in a hemophiliac A patient during recombinant factor VIII infusion: treatment with coronary angioplasty. *Catheter.Cardiovasc Interv.* 2000; 50(4):468-472.
10. Ameri A, Martin R, Vega R, et al. Successful management of intramural ureteral hemorrhage in a patient with factor VIII deficiency and high-titer inhibitor. *J Thromb.Haemost.* 2004; 2(12):2273.
11. Ananyeva N, Khrenov A, Darr F, et al. Treating haemophilia A with recombinant blood factors: a comparison. *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* 2004; 5(5):1061-1070.
12. Antovic J, Mikovic D, Holmstrom M, et al. Could global hemostatic methods (ETP and OHP) be instrumental in the individualization of patients and tailoring treatment of hemophilia A? 360. *Haemophilia*. 2010; 16:84-85.
13. Arami S, Talks K, Biss T, et al. Gastrointestinal bleeding due to Meckel's diverticulum in severe hemophilia A 384. *Haemophilia*. 2010; 16:21.
14. Arkin S, Rose E, Forster A, et al. Clinical efficacy of recombinant factor VIII. The rFactor VIII Clinical Trial Group. *Semin.Hematol.* 1991; 28(2 Suppl 1):47-51.
15. Arkin S, Aledort LM. Kogenate: A recombinant technology-derived human antihemophilic factor (FVIII) concentrate 2372. *Drugs of Today.* 1995; 31(3):173-183.
16. Aronson DL. The current status of recombinant human factor VIII. *Semin.Hematol.* 1991; 28(2 Suppl 1):55-56.
17. Aronstam A, Wassef M, Hamad Z. A double-blind controlled trial of two dose levels of factor VIII in the treatment of high risk haemarthroses in haemophilia A 2846. *Clinical and Laboratory Haematology.* 1983; 5(2):157-163.
18. Arora UK, Dhir M, Cintron G, et al. Successful multi-vessel percutaneous coronary intervention with bivalirudin in a patient with severe hemophilia A: a case report and review of literature. *J Invasive Cardiol.* 2004; 16(6):330-332.
19. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, et al. Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized 2078. *British journal of haematology.* 1999; 105(4):1109-1113.
20. Astermark J, Voorberg J, Lenk H, et al. Impact of inhibitor epitope profile on the neutralizing effect against plasma-derived and recombinant factor VIII concentrates in vitro. *Haemophilia*. 2003; 9(5):567-572.
21. Astermark J. Overview of inhibitors. *Semin.Hematol.* 2006; 43(2 Suppl 4):S3-S7.
22. Auerswald GKH, Bidlingmaier C, Engl W, et al. New early prophylaxis regimen that avoids immunological danger signals can reduce factor eight (FVIII) inhibitor development independent from product type used 561. *Blood.* 2009; 114(22):
23. 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: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2012; 18(1):e18-20.

24. Aygoren-Pursun E, Scharrer I. A multicenter pharmacovigilance study for the evaluation of the efficacy and safety of recombinant factor VIII in the treatment of patients with hemophilia A. German Kogenate Study Group. *Thromb.Haemost.* 1997; 78(5):1352-1356.
25. Aznar JA, Lorenzo JI, Molina R, et al. Zero incidence of inhibitor development in previously treated haemophilia A, HIV-negative patients upon exposure to a plasma-derived high-purity and double viral inactivated factor VIII concentrate. *Haemophilia.* 1998; 4(1):21-24.
26. Aznar JA, Lucia F, bad-Franch L, et al. Haemophilia in Spain 798. *Haemophilia.* 2009; 15(3):665-675.
27. Bajwa N, Enriquez MM, Gorina E, et al. Cumulative analysis of inhibitor formation in patients with haemophilia A treated with sucrose-formulated recombinant factor VIII. *Haemophilia.* 2009; 15(2):597-600.
28. Balkan C, Kavakli K, Karapinar D. Iliopsoas haemorrhage in patients with haemophilia: Results from one centre 1401. *Haemophilia.* 2005; 11(5):463-467.
29. Ballarin R, Di Benedetto F, Masetti M, et al. Combined liver-kidney transplantation in an HIV-HCV-coinfected patient with haemophilia 897. *AIDS.* 2008; 22(15):2047-2049.
30. Barnes C, Lillcrap D, Blanchet V, et al. Novel and clinically significant factor influencing the pharmacokinetic variability of recombinant factor VIII (Kogenate FS) in children. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts).* 2004; (104):abstract 3991.
31. Barnes C, Rivard GE, Poon MC, et al. Canadian multi-institutional survey of immune tolerance therapy (ITT) -- experience with the use of recombinant factor VIII for ITT. *Haemophilia.* 2006; 12(1):1-6.
32. Barrowcliffe T. Potency issues with recombinant factor VIII 2503. *Annals of hematology.* 1994; 68(SUPPL. 3):S89-S91.
33. Barthels M. The effect of inhibitors on the use of clotting factor concentrates 2021. *Deutsche Medizinische Wochenschrift.* 2000; 125(1-2):17-20.
34. Bashari D, Avni D, Levinas M, et al. Severe allergic reaction following administration of recombinant factor VIII: A new entity or a coincidental occurrence? 347. *Haemophilia.* 2010; 16:69.
35. Batlle J, Lopez MF, Brackmann HH, et al. Induction of immune tolerance with recombinant factor VIII in haemophilia A patients with inhibitors. *Haemophilia.* 1999; 5(6):431-435.
36. Batorova A, High KA, Gringeri A. Special lectures in haemophilia management. *Haemophilia.* 2010; 16 Suppl 5(1351-8216 (Linking)):22-28.
37. Bauduer F, Ducout L, Bendriss P, et al. Mild haemophilia A discovered in a previously multi-operated 73-year-old man: characterization of a new mutation. *Haemophilia.* 2001; 7(4):419-421.
38. Factor VIII - Baxter. rAHF-PFM, recombinant anti-haemophilic factor - Protein-free method, recombinant factor VIII - Protein-free 1614. *Drugs in R and D.* 2003; 4(6):366-368.
39. Berntorp E, Ekman M, Gunnarsson M, et al. Variation in factor VIII inhibitor reactivity with different commercial factor VIII preparations 2292. *Haemophilia.* 1996; 2(2):95-99.
40. Berntorp E. Other ongoing rFVIII PUP studies 2056. *Vox Sanguinis.* 1999; 77(SUPPL. 1):10-12.
41. Berntorp E. Immune tolerance induction: recombinant vs. human-derived product. *Haemophilia.* 2001; 7(1):109-113.
42. Berntorp E, Petriani P, Dockter G, et al. An approach to study the viral safety of plasma-derived products in previously treated, non-infected patients. *Haemophilia.* 2001; 7(4):360-363.
43. Bidlingmaier C, Bergmann F, Kurnik K. Haemophilia A in two premature infants. *Eur J Pediatr.* 2005; 164(2):70-72.
44. Bidlingmaier C, Manner D, Halimeh S, et al. Influence of factor VIII products, viral inactivation and dosage regimens on meaningful inhibitor development in children with severe hemophilia A: Results of a non-concurrent cohort study 688. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):525-526.
45. Biere-Rafi S, Haak BW, Peters M, et al. The impairment in daily life of obese haemophiliacs 205. *Haemophilia.* 2011; 17(2):204-208.
46. Biondo F, Santoro C, Baldacci E, et al. Different regimens of prophylaxis treatment in young severe hemophilia A patients: Comparisons on efficacy, FVIII consumption, and therapy compliance 373. *Haemophilia.* 2010; 16:125.
47. Biss T, Crossman L, Neilly I, et al. An acquired factor VIII inhibitor in association with a myeloproliferative/myelodysplastic disorder presenting with severe subcutaneous haemorrhage. *Haemophilia.* 2003; 9(5):638-641.
48. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, et al. The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: Results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey 935. *Haemophilia.* 2008; 14(5):923-930.
49. Bjorkman S, Blanchette VS, Fischer K, et al. Comparative pharmacokinetics of plasma- and albumin-free recombinant factor VIII in children and adults: the influence of blood sampling schedule on observed age-related differences and implications for dose tailoring. *J Thromb.Haemost.* 2010; 8(4):730-736.
50. Blanchette VS, Al-Musa A, Stain AM, et al. Central venous access catheters in children with haemophilia 2287. *Blood Coagulation and Fibrinolysis.* 1996; 7(SUPPL. 1):S39-S44.



51. Blanchette VS, McCreedy M, Achonu C, et al. A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres 1677. *Haemophilia*. 2003; 9(SUPPL. 1):19-26.
52. Blanchette P, Rivard G, Israels S, et al. A survey of factor prophylaxis in the Canadian haemophilia A population. *Haemophilia*. 2004; 10(6):679-683.
53. Blanchette VS, Manco-Johnson M, Santagostino E, et al. Optimizing factor prophylaxis for the haemophilia population: where do we stand? *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2004; 10 Suppl 4:97-104.
54. Bodeker B. Recombinant factors of blood coagulation 1310. *Pharmazie in Unserer Zeit*. 2006; 35(1):40-45.
55. Bollard CM, Teague LR, Berry EW, et al. The use of central venous catheters (portacaths) in children with haemophilia 2006. *Haemophilia*. 2000; 6(2):66-70.
56. Bona RD, Weinstein RA, Weisman SJ, et al. The use of continuous infusion of factor concentrates in the treatment of hemophilia 2735. *American journal of hematology*. 1989; 32(1):8-13.
57. Borna S, Hantoushadeh S. Acquired hemophilia as a cause of primary postpartum hemorrhage. *Arch Iran Med*. 2007; 10(1):107-110.
58. Brackman HH, Egli JE, Van LB. Clinical safety of recombinant factor VIII. The rFactor VIII Clinical Trial Group. *Semin.Hematol*. 1991; 28(2 Suppl 1):37-42.
59. Brackmann HH, Oldenburg J, Eis-Hubinger AM, et al. Hepatitis A virus infection among the hemophilia population at the Bonn Hemophilia Center 2476. *Vox Sanguinis*. 1994; 67(SUPPL. 1):3-8.
60. Advate agree par l'Europee. *Actualites Pharmaceutiques*. 2004; (427):8.
61. Hemophilia: A new recombinant blood clotting factor VIII: Advate (registered trademark) approved by Europe. *Actual. pharm*. 2004; (427):8.
62. New drug checklist: Advate injection. *Drug Topics*. 2003; 147(3):36.
63. Recombinantes Faktor VIII Praparat zugelassen. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 1994; 18:66.
64. Progress in the treatment of hemophilia A with recombinant factor VIII. *Dtsch.Apoth.Ztg*. 1994; 134(28):52-54.
65. Neues Praparat fur Bluter. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2000; (27):39.
66. FDA genehmigt hohere Dosierung. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 2000; (33):36.
67. Treatment of hemophilia: Production of factor VIII concentrate without protein supplements. *Dtsch.Apoth.Ztg*. 2004; 144(18):42-44.
68. Recombinate; a new drug in the treatment of hemophilia. *KLIN.LABOR*. 1994; 40(1-2):101-102.
69. Kogenate (registered trademark) and Recombinate (registered trademark). *Phase III Profiles*. 1993; 3(1):6-17.
70. Recombinant factor VIII. *PRESCRIBER INT*. 1996; 5(21):10-13.
71. Bray GL. Current status of clinical studies of recombinant factor VIII (recombinate) in patients with hemophilia A. Recombinate Study Group. *Transfus.Med Rev*. 1992; 6(4):252-255.
72. Bray G. Inhibitor questions: plasma-derived factor VIII and recombinant factor VIII. *Ann Hematol*. 1994; 68 Suppl 3(0939-5555 (Linking)):S29-S34.
73. Brettler DB. Comments on the development of inhibitor antibodies in patients using recombinant factor VIII concentrates. *Semin.Hematol*. 1991; 28(2 Suppl 1):45-46.
74. Brettler D. A 3.5-year study of immune function in persons with hemophilia infusing recombinant factor VIII. *Ann Hematol*. 1994; 68 Suppl 3(0939-5555 (Linking)):S49-S50.
75. Brown SA, Yee TT, Griffioen A, et al. Comparative study of full-length and B-domain deleted factor VIII concentrates [2] 1619. *Haemophilia*. 2003; 9(6):745.
76. Callaghan MU, Rajpurkar M, Chitlur M, et al. Immune tolerance induction in 31 children with haemophilia A: is ITI less successful in African Americans? *Haemophilia*. 2011; 17(3):483-489.
77. Calvez T, Biou M, Costagliola D, et al. The French haemophilia cohort: rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system. *Haemophilia*. 2001; 7(1):82-88.
78. Calvez T, Laurian Y, Goudemand J. Inhibitor incidence with recombinant vs. plasma-derived FVIII in previously untreated patients with severe hemophilia A: homogeneous results from four published observational studies. *J Thromb.Haemost*. 2008; 6(2):390-392.
79. Campbell PJ, Rickard KA. Continuous and intermittent infusion of coagulation factor concentrates in patients undergoing surgery: a single centre Australian experience. *Aust N Z J Med*. 1998; 28(4):440-445.
80. Caram C, De Souza RG, De Sousa JC, et al. The long-term course of factor VIII inhibitors in patients with congenital haemophilia A without immune tolerance induction 241. *Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 105(1):59-65.
81. Carcao MD, Connolly BL, Chait P, et al. Central venous catheter-related thrombosis presenting as superior vena cava syndrome in a haemophilic patient with inhibitors. *Haemophilia*. 2003; 9(5):578-583.

82. Carcao MD. More on: Intensive factor VIII exposure and inhibitor development in mild hemophilia A [6] 1564. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 2(4):677.
83. Carlsson KS, Astermark J, Donfield S, et al. Cost and outcome: comparisons of two alternative bypassing agents for persons with haemophilia A complicated by an inhibitor (Provisional abstract). *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99:1060-1067.
84. Carvalho M, Reis M, Monteiro C, et al. Acute promyelocytic leukemia in a 3.5-years-old child with severe hemophilia A: diagnostic issues and coagulopathy treatment challenge. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
85. Celkan T, Ozdemir N, Tuysuz G. The inhibitor formation during primary prophylaxis therapy in haemophilia with low dose and low intensity: results of a center from Turkey. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
86. Chalazonitis AN, Nomikou E, Condilis N, et al. Intracranial hemorrhage in a HIV patient. A case report and review of the literature 1301. *Policlinico - Sezione Medica*. 2006; 113(2-3):49-56.
87. Chalmers EA, Brown SA, Keeling D, et al. Early factor VIII exposure and subsequent inhibitor development in children with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2007; 13(2):149-155.
88. Chuansumrit A, Husapadol S, Wongwerawattanakoon P, et al. Rituximab as an adjuvant therapy to immune tolerance in a haemophilia A boy with high inhibitor titre. *Haemophilia*. 2007; 13(1):108-110.
89. Ciavarella N, Schiavoni M, Fasano A, et al. Immune tolerance in two high responder, severe hemophilia A patients with inhibitors: The importance of high doses and the duration of the treatment 2316. *Vox Sanguinis*. 1996; 70(SUPPL. 1):72-73.
90. Cohen A, Butler R. Recombinant factor VIII in hemophilia. *N Engl J Med*. 1991; 324(21):1515-1516.
91. Collins PW, Blanchette VS, Fischer K, et al. Break-through bleeding in relation to predicted factor VIII levels in patients receiving prophylactic treatment for severe hemophilia A. *J Thromb.Haemost*. 2009; 7(3):413-420.
92. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, et al. Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb.Haemost*. 2010; 8(2):269-275.
93. Coumau E, Peynet J, Harzic M, et al. [Severe parvovirus B19 infection in an immunocompetent child with hemophilia A]. *Arch Pediatr*. 1996; 3(1):35-39.
94. 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.
95. Crary SE, Buchanan GR, Journeycake JM. Fatal central venous catheter-related infection in haemophilia 1330. *Haemophilia*. 2006; 12(2):183-186.
96. Cruz E, Morais S, Matos R, et al. Haemophilia A in a premature infant 382. *Haemophilia*. 2010; 16:113.
97. Culic S, Ozretic L, Kuljis D, et al. Haemophilia in the paediatric department, KBC split: Prevention of bleeding 725. *Paediatrica Croatica*. 2009; 53(1):19-23.
98. Czubak E, Serwicka A, Dziekonski A, et al. Myocardial infarction in a patient with moderate haemophilia A 150. *Postepy w Kardiologii Interwencyjnej*. 2011; 7(1):101-104.
99. D'Amici GM, Timperio AM, Gevi F, et al. Recombinant clotting factor VIII concentrates: Heterogeneity and high-purity evaluation. *Electrophoresis*. 2010; 31(16):2730-2739.
100. Daniele F, Rossi V, Santoro C. Effective management of intracranial haemorrhage with continuous infusion of highly purified von Willebrand factor/factor VIII complex concentrate in an adult with severe haemophilia A 20. *Blood Transfusion*. 2011; 9(4):472-474.
101. Dargaud Y, Cruchaudet BB, Lienhart A, et al. Spontaneous proximal deep vein thrombosis in a patient with severe haemophilia A. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2003; 14(4):407-409.
102. Davoodabadi A, Adib MM, Keleidari B. Post splenectomy fatal pulmonary embolism in a patient with moderate hemophilia A 124. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2011; 36(2):136-140.
103. De Biasi R, Rocino A, Miraglia E, et al. 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 2667. *Blood*. 1991; 78(8):1919-1922.
104. de BR, Rocino A, Papa ML, et al. Incidence of factor VIII inhibitor development in hemophilia A patients treated with less pure plasma derived concentrates. *Thromb.Haemost*. 1994; 71(5):544-547.
105. Dewitt ES, Dimichele DM, Larsen K, et al. Successful cryoablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia in a child with Hemophilia A 348. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2010; 32(5):404-406.
106. Di PJ, Smith M, Mannucci P, et al. ReFacto(R) and Advate(R): a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in patients with hemophilia A. *Transfusion*. 2006; 46:11a.
107. Dielis AW, Balliel WM, van OR, et al. Thrombomodulin-modified thrombin generation after in vivo recombinant factor VIII treatment in severe hemophilia A. *Haematologica*. 2008; 93(9):1351-1357.
108. Dietrich B, Kubik S, Ehrlich H, et al. Preclinical safety pharmacology of Baxter's longer acting rFVIII BAX 855. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; (118):abstract 4357.

109. Dimichele DM, Kroner BL. The North American Immune Tolerance Registry: practices, outcomes, outcome predictors. *Thromb.Haemost.* 2002; 87(1):52-57.
110. DiMichele D. Immune tolerance therapy for factor VIII inhibitors: Moving from empiricism to an evidence-based approach 1118. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2007; 5(SUPPL. 1):143-150.
111. Dingli D, Gastineau DA, Gilchrist GS, et al. Continuous factor VIII infusion therapy in patients with haemophilia A undergoing surgical procedures with plasma-derived or recombinant factor VIII concentrates. *Haemophilia.* 2002; 8(5):629-634.
112. Dooriss KL, Denning G, Gangadharan B, et al. Comparison of factor VIII transgenes bioengineered for improved expression in gene therapy of hemophilia A. *Hum.Gene Ther.* 2009; 20(5):465-478.
113. Dunn AL, Abshire TC. Current issues in prophylactic therapy for persons with hemophilia 1317. *Acta Haematologica.* 2006; 115(3-4):162-171.
114. Dzinaj T, Funk M, Schmidt H, et al. Radiological score in paediatric haemophilic patients with early and late onset of factor VIII-prophylaxis [3] 2258. *Thrombosis and Haemostasis.* 1996; 76(4):630-631.
115. Eckhardt CL, Menke LA, Van Ommen CH, 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 782. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(6):930-937.
116. Eckhardt C, Peters M, Fijnvandraat K. Treatment and its complications in mild and moderate haemophilia A: Three decades of experience; First results of a European cohort study (INSIGHT) 403. *Haemophilia.* 2010; 16:90-91.
117. Elalfy M, Shaheen N, Elbarbary N, et al. Bleeding after circumcision in Egyptian patients with hemophilia a: A five year prospective study of two pediatric hemophilia centers 414. *Haematologica.* 2010; 95:753.
118. Epstein JD, Luo MP. The number of Factor VIII dosage strengths offered is associated with the number of vials needed to treat hemophilia 753. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):1123.
119. Eren A, Friedl R, Hannekum A, et al. Cardiac surgery in a patient with haemophilia A. *Thorac.Cardiovasc Surg.* 2006; 54(3):212-214.
120. Ergelen M, Osmonov D, Gunaydin ZY, et al. Acute inferior myocardial infarction in a patient with severe haemophilia A disease 779. *Annals of hematology.* 2009; 88(7):711-712.
121. Ettingshausen CE, Kreuz W. Recombinant vs. plasma-derived products, especially those with intact VWF, regarding inhibitor development. *Haemophilia.* 2006; 12 Suppl 6(1351-8216 (Linking)):102-106.
122. Ewenstein B, Collins P, Shapiro A, et al. Global evaluation of ADVATE rAHF-PHF, an advanced category antihemophilic factor prepared using a plasma/albumin-free method [abstract]. *Blood.* 2003; 102:52a.
123. Ewenstein BM, Gomperts ED, Pearson S, et al. Inhibitor development in patients receiving recombinant factor VIII (Recombine rAHF/Bioclata): a prospective pharmacovigilance study. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2004; 10(5):491-498.
124. Ewenstein BM, Collins P, Tarantino MD, et al. Hemophilia therapy innovation: development of an advanced category recombinant factor VIII by a plasma/albumin-free method. Proceedings of a Special Symposium at the XIXth Congress of the International Society on Thrombosis and Haemostasis, July 12-18, 2003, Birmingham, UK. *Semin.Hematol.* 2004; 41(1 Suppl 2):1-16.
125. Ewenstein B, Wong WY, Casey K, et al. FVIII administration in surgery. *Haemophilia.* 2011; 17(5):828-829.
126. Farrugia A. Potency assessment of the new generation of coagulation factor concentrates - Time for a new paradigm? 1608. *Thrombosis and Haemostasis.* 2003; 90(6):968-970.
127. Feldman BM, Pai M, Rivard GE, et al. Tailored prophylaxis in severe hemophilia A: interim results from the first 5 years of the Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb.Haemost.* 2006; 4(6):1228-1236.
128. Fernandez M, Yu T, Bjornson E, et al. Stability of ADVATE, Antihemophilic Factor (Recombinant) Plasma/Albumin-Free Method, during simulated continuous infusion. *Blood Coagulation & Fibrinolysis.* 2006; 17(3):165-171.
129. Ferrario C, Renders F, Cairoli A, et al. Management of an acute coronary syndrome in a patient with severe haemophilia A [3] 1064. *Haemophilia.* 2007; 13(6):763-765.
130. Fijnvandraat K, Berntorp E, ten Cate JW, et al. Recombinant, B-domain deleted factor VIII (r-VIII SQ): pharmacokinetics and initial safety aspects in hemophilia A patients. *Thromb.Haemost.* 1997; 77(2):298-302.
131. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. Endogenous clotting factor activity and long-term outcome in patients with moderate haemophilia 1943. *Thrombosis and Haemostasis.* 2000; 84(6):977-980.
132. Fischer K, van der Bom JG, Mauser-Bunschoten EP, et al. The effects of postponing prophylactic treatment on long-term outcome in patients with severe hemophilia 1812. *Blood.* 2002; 99(7):2337-2341.
133. Fischer K, Makris M, Calizzani G, et al. Using a registry to monitor inhibitor development in haemophilia: First results of EUHASS 353. *Haemophilia.* 2010; 16:47.
134. Fischer K, Collins P, Bjorkman S, et al. Trends in bleeding patterns during prophylaxis for severe haemophilia: observations from a series of prospective clinical trials. *Haemophilia.* 2011; 17(3):433-438.

135. Fischer K, Makris M, Callizzani G, et al. Monitoring inhibitor development in haemophilia: 2-year results of EUHASS. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
136. Frampton JE, Wagstaff AJ. Sucrose-formulated octocog alfa: a review of its use in patients with haemophilia A. *Drugs*. 2008; 68(6):839-853.
137. Franchini M, Girelli D, Olivieri O, et al. Clinical heterogeneity of acquired hemophilia A: a description of 4 cases. *Haematologica*. 2005; 90(3):ECR16.
138. Franchini M, Salvagno GL, Lippi G. Inhibitors in mild/moderate haemophilia A: an update. *Thromb.Haemost*. 2006; 96(2):113-118.
139. Franchini M, Lippi G. Von Willebrand factor-containing factor VIII concentrates and inhibitors in haemophilia A: A critical literature review 263. *Thrombosis and Haemostasis*. 2010; 104(5):931-940.
140. Franchini M. Plasma-derived versus recombinant Factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: recombinant is better. *Blood Transfus*. 2010; 8(4):292-296.
141. Frauchiger LH, Harstall R, Kajahn J, et al. Bilateral total knee arthroplasty in a patient with hemophilia A, high inhibitor titre and aneurysma spurium of the popliteal artery. A case report. *Swiss Med Wkly*. 2010; 140(0036-7672 (Linking)):w13094.
142. Freedman J, Mody M, Lazarus AH, et al. Platelet activation and hypercoagulability following treatment with porcine factor VIII (HYATE:C). *Am J Hematol*. 2002; 69(3):192-199.
143. Fricke W, Kouides P. Viral safety of plasma products 1638. *Laboratory Medicine*. 2003; 34(9):667-671.
144. Fukui H, Yoshioka A, Shima M, 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.
145. Konishi H, Fukumoto K, Soga K, et al. Successful endoscopic injection sclerotherapy of high-risk gastroesophageal varices in a cirrhotic patient with hemophilia A 413. *Gastroenterology Research and Practice*. 2010;
146. Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, et al. Experience with Advate antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (r(AHF-PFM) assessed through an ongoing Post-Authorization Safety Surveillance (PASS) Program in Japan. *Haemophilia*. 2008; 14(Suppl. 2):1-120.
147. Fukutake K, Musso R, Young J, et al. Inhibitor formation with sucrose-formulated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A: Results from postmarketing surveillance studies 679. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):823.
148. Fukutake K, Musso R, Yong J, et al. Postmarketing experience with sucrose-formulated recombinant factor VIII in patients with hemophilia A 761. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):514-515.
149. Furby D, Phillott A, Roy A, et al. Quality of life in patients with severe haemophilia A and inhibitors on PDFVIII 682. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):833.
150. Gaboulaud V, Parquet A, Tahiri C, et al. Prevalence of IgG antibodies to human parvovirus B19 in haemophilia children treated with recombinant factor (F)VIII only or with at least one plasma-derived FVIII or FIX concentrate: results from the French haemophilia cohort. *Br J Haematol*. 2002; 116(2):383-389.
151. Gahr N, Zieger B, Hainmann I, et al. Medullary haemorrhage of the femur as presenting sign of haemophilia in a 22-month-old boy 1024. *Haemophilia*. 2008; 14(2):381-382.
152. Gale RF, Hird MF, Colvin BT. Management of a premature infant with moderate haemophilia A using recombinant factor VIII. *Haemophilia*. 1998; 4(6):850-853.
153. Geierova V, Pohreichova V, Rittich S, et al. HIV positive patient with severe hemophilia A and malignant lymphoma: Prophylaxis with recombinant FVIII 770. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):516.
154. Ghosh K, Jijina F, Shetty S, et al. First-time development of FVIII inhibitor in haemophilia patients during the postoperative period 1743. *Haemophilia*. 2002; 8(6):776-780.
155. Giampaolo A, Abbonizio F, Puopolo M, et al. Consumption of clotting factors in severe haemophilia patients undergoing prophylaxis and on-demand treatment in Italy 88. *Transfusion Medicine*. 2011; 21(4):280-284.
156. Giangrande PLF. Adverse events in the prophylaxis of haemophilia 1671. *Haemophilia*. 2003; 9(SUPPL. 1):50-56.
157. Gilbert A, Tonkovic B. Case Report of specialty pharmacy management of hemophilia 170. *Journal of Managed Care Pharmacy*. 2011; 17(2):175-176.
158. Giles AR, Rivard GE, Teitel J, et al. Surveillance for factor VIII inhibitor development in the Canadian Hemophilia A population following the widespread introduction of recombinant factor VIII replacement therapy. *Transfus.Sci*. 1998; 19(2):139-148.
159. Girolami A, Scandellari R, Zanon E, et al. Non-catheter associated venous thrombosis in hemophilia A and B. A critical review of all reported cases 1278. *Journal of thrombosis and thrombolysis*. 2006; 21(3):279-284.
160. Gomperts E. Recombinate study. *Ann Hematol*. 1994; 68 Suppl 3(0939-5555 (Linking)):S51.
161. Goodeve AC, Williams I, Bray GL, et al. Relationship between factor VIII mutation type and inhibitor development in a cohort of previously untreated patients treated with recombinant factor VIII (Recombine). Recombinate PUP Study Group. *Thromb.Haemost*. 2000; 83(6):844-848.

162. Goodeve A. The incidence of inhibitor development according to specific mutations--and treatment? *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2003; 14 Suppl 1(0957-5235 (Linking)):S17-S21.
163. Gottstein S, Hinrichs A, Seibt S, et al. Improved venous access and bleeding management in an eight-year old boy with long-lasting inhibitor against factor VIII 683. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):837.
164. Goudemand J, Tagariello G, Lopaciuk F. Cases of surgery in high-responder haemophilia patients. *Haemophilia*. 2004; 10 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):46-49.
165. Goudemand J, Rothschild C, Demiguel V, et al. Influence of the type of factor VIII concentrate on the incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A. *Blood*. 2006; 107(1):46-51.
166. Goudemand J, Laurian Y, Calvez T. Risk of inhibitors in haemophilia and the type of factor replacement. *Curr Opin Hematol*. 2006; 13(5):316-322.
167. Gouw SC, van den Berg HM, le CS, et al. 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.
168. Gouw SC, van der Bom JG, Marijke van den BH. Treatment-related risk factors of inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11):4648-4654.
169. Gouw SC, ter Avest PC, van Helden PM, et al. Discordant antibody response in monozygotic twins with severe haemophilia A caused by intensive treatment. *Haemophilia*. 2009; 15(3):712-717.
170. Greninger DA, Saint-Remy JM, Jacquemin M, et al. The use of factor VIII/von Willebrand factor concentrate for immune tolerance induction in haemophilia A patients with high-titre inhibitors: association of clinical outcome with inhibitor epitope profile. *Haemophilia*. 2008; 14(2):295-302.
171. Gringeri A, Von MacKensen S, Auerswald G, et al. Health status and health-related quality of life of children with haemophilia from six West European countries 1582. *Haemophilia, Supplement*. 2004; 10(1):26-33.
172. Gringeri A, Tagliaferri A, Tagariello G, et al. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII. *Br J Haematol*. 2004; 126(3):398-404.
173. Gringeri A. WWF/FVIII concentrates in high-risk immunotolerance: the RESIST study. *Haemophilia*. 2007; 13 Suppl 5(1351-8216 (Linking)):73-77.
174. Gringeri A, Lundin B, Von MacKensen S, et al. A randomized clinical trial on prophylaxis vs. episodic treatment in children with haemophilia A: The ESPRIT study 375. *Haemophilia*. 2010; 16:29-30.
175. Gringeri A. Factor VIII safety: plasma-derived versus recombinant products. *Blood Transfus*. 2011; 9(4):366-370.
176. Gringeri A, Muca-Perja M, Mangiafico L, et al. Pharmacotherapy of haemophilia A. *Expert Opin Biol Ther*. 2011; 11(8):1039-1053.
177. Growe GH, Poon MC, Scarth I. International Symposium on Recombinant Factor VIII: report of the proceedings. *Transfus.Med Rev*. 1992; 6(2):137-145.
178. Grunewald M, Beneke H, Guthner C, et al. Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia*. 2001; 7(2):164-169.
179. Gruppo RA, Valdez LP, Stout RD. Induction of immune tolerance in patients with hemophilia A and inhibitors 2649. *American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1992; 14(1):82-87.
180. Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, et al. Comparative effectiveness of full-length and B-domain deleted factor VIII for prophylaxis--a meta-analysis. *Haemophilia*. 2003; 9(3):251-260.
181. Gruppo RA, Brown D, Wilkes MM, et al. Increased breakthrough bleeding during prophylaxis with B-domain deleted factor VIII--a robust meta-analytic finding. *Haemophilia*. 2004; 10(5):449-451.
182. Guerois C, Laurian Y, Rothschild C, et al. Incidence of factor VIII inhibitor development in severe hemophilia A patients treated only with one brand of highly purified plasma-derived concentrate. *Thromb.Haemost*. 1995; 73(2):215-218.
183. Guglielmone HA, Minoldo S, Jarchum G. Successful liver transplantation in a patient with mild haemophilia A and low-titre of factor VIII inhibitor treated with recombinant factor VIIa: The first Argentinian case studied 743. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):505.
184. Guillet B. Most serious treatment complication of hemophilia: The development of an inhibitor 1308. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 2006; 18(SPEC. ISS. APR.):5-6.
185. Guzel MZ, Arslan H, Kilic A. Bimaxillary osteotomy in a female patient with hemophilia A 1263. *Journal of Craniofacial Surgery*. 2006; 17(4):705-707.
186. Habermann B, Hochmuth K, Hovy L, et al. Management of haemophilic patients with inhibitors in major orthopaedic surgery by immunadsorption, substitution of factor VIII and recombinant factor VIIa (NovoSeven): a single centre experience. *Haemophilia*. 2004; 10(6):705-712.

187. Halimeh S, Rott H, Kruempel A, et al. Successful prophylactic treatment of paediatric von Willebrand Disease (vWD) type 2 and 3 with two different von Willebrand factor concentrate- A cohort study 778. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1150.
188. Halimeh S, Bindlingmaier C, Escuriola Ettinghausen C, 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 686. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):247.
189. Hallet C, Willoughby C, Shafiq A, et al. Pitfalls in the management of a child with mild haemophilia A and a traumatic hyphaema. *Haemophilia*. 2000; 6(2):118-119.
190. Hammel L, Hevesi Z, Hannaman M. Orthotopic liver transplant in a patient with hemophilia: A co-infected with HIV, hepatitis B and D 464. *HPB*. 2010; 12:386.
191. Hang MX, Blanchette VS, Pullenayegum E, et al. Age at first joint bleed and bleeding severity in boys with severe hemophilia A: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis Study. *J Thromb.Haemost.* 2011; 9(5):1067-1069.
192. Hanrahan J, Mckinnell J, Storrs B, et al. Successful use of B-domain deleted factor VIII for resection of pituitary adenoma in a paediatric with severe haemophilia A [1] 1632. *Haemophilia*. 2003; 9(5):650-653.
193. Harper JL, Gill JC, Hopp RJ, et al. Induction of immune tolerance in a 7-year-old hemophiliac with an anaphylactoid inhibitor. *Thromb.Haemost.* 1995; 74(4):1039-1041.
194. Harris RI, Stuart J. Low-dose factor VIII in adults with haemophilic arthropathy 2870. *Lancet*. 1979; 1(8107):93-94.
195. Harrison JF, Bloom AL, Abildgaard CF. The pharmacokinetics of recombinant factor VIII. The rFactor VIII Clinical Trial Group. *Semin.Hematol.* 1991; 28(2 Suppl 1):29-35.
196. Hatzipantelis ES, thanassiou-Metaxa M, Koussi A, et al. Tibial pseudotumor in a child with hemophilia. *Pediatr Hematol Oncol*. 2007; 24(8):623-630.
197. Haubold K, Moorthi C, Bade A, et al. [Inhibitor development after early high exposure and cerebral haemorrhage. Costs and factor demand for a successful immunotolerance induction therapy]. *Hamostaseologie*. 2010; 30 Suppl 1(0720-9355 (Linking)):S115-S118.
198. Hay CRM. A multicentre prospective cohort study of immune function in patients treated with monoclonally immunopurified or resin-purified SNBTS high-potency factor VIII concentrate 2265. *Transfusion Science*. 1996; 17(3):337-338.
199. Hay CR, Brown S, Collins PW, et al. 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.
200. Hay C, Goldberg I, Foulkes M, et al. International prospective randomised immune tolerance (ITI) study: Interim analysis of therapeutic efficacy and safety 351. *Haemophilia*. 2010; 16:73.
201. Haya S, Lopez MF, Aznar JA, et al. Immune tolerance treatment in haemophilia patients with inhibitors: the Spanish Registry. *Haemophilia*. 2001; 7(2):154-159.
202. Haya S, Moret A, Cid AR, et al. Inhibitors in haemophilia A: current management and open issues. *Haemophilia*. 2007; 13 Suppl 5(1351-8216 (Linking)):52-60.
203. Heeg M, Meyer K, Smid WM, et al. Total knee and hip arthroplasty in haemophilic patients 2118. *Haemophilia*. 1998; 4(5):747-751.
204. Heine SI, Krenn T, Graf N. Recombinant FVIIa in the management of Port-a-Cath access in a boy with severe hemophilia A and high-titre inhibitor: was it prophylaxis? 749. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1138-1139.
205. Hellstern P, Kiehl R, Miyashita C, et al. Factor VIII: C (FVIII: C) recovery and half-life after infusion of steam-treated high purity factor VIII concentrate in severe hemophilia A--comparison of one-stage assay, two-stage assay and a chromogenic substrate assay. *Thromb.Haemost.* 1986; 56(3):353-359.
206. Henrard S, Speybroeck N, Hermans C. Body weight and fat mass index as strong predictors of factor VIII in vivo recovery in adults with hemophilia A 70. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(9):1784-1790.
207. Hershgold EJ, Pool JG, Pappenhagen AR. The potent antihemophilic globulin concentrate derived from a cold insoluble fraction of human plasma: characterization and further data on preparation and clinical trial. *J Lab Clin Med*. 1966; 67(1):23-32.
208. Hilgartner MW. The need for recombinant factor VIII: historical background and rationale. *Semin.Hematol.* 1991; 28(2 Suppl 1):6-9.
209. Hill FGH. The incidence of factor VIII and factor IX inhibitors in the hemophilia population of the UK and their effect on subsequent mortality, 1977-99 1528. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 2(7):1047-1054.
210. Hillman-Wiseman C, Vitale C, Lusher J. Factor VIII inhibitor assay using plasma F VIII versus recombinant F VIII--a comparative study. *Thromb.Res.* 1994; 76(2):221-224.

211. Holmberg F, Petrini P, Ljung R. The frequency of inhibitors in hemophilia patients increases in Sweden. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
212. Hoots K. Who should use recombinant factor VIII? *Ann Hematol*. 1994; 68 Suppl 3(0939-5555 (Linking)):S65-S68.
213. Hoots K, Luk A, Maas Enriquez M. A phase II randomized active-controlled, double-blind, parallel design, powered study to evaluate the efficacy and safety of prophylaxis treatment with BAY 79-4980 compared rFVIII-FS in previously treated patients with severe hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(Suppl. 2):1-120.
214. Horita K, Matsunami H, Shimizu Y, et al. Treatment of a patient with hemophilia A and hepatitis C virus-related cirrhosis by living-related liver transplantation from an obligate carrier donor. *Transplantation*. 2002; 73(12):1909-1912.
215. Horling F, Schwela S, Lubich C, et al. Preclinical immunogenicity assessment of Baxter's longer-acting FVIII candidate BAX 855 using novel preclinical models. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; (118):abstract 3323.
216. Houissa B, Milki ML, Abdelkafi S, et al. Treatment of haemophilia A in Tunisia: Efficacy and inhibitor study 1649. *Hamostaseologie*. 2003; 23(3):144-148.
217. Howarth D, Kennedy J, Will A, et al. Does the use of different factor VIII products influence inhibitor formation in patients with haemophilia A. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2005; (106):abstract 4029.
218. Hsu HC, Chen YF, Ho CH. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)*. 1999; 62(7):450-454.
219. Huang CC, Shen MC, Chen JY, et al. Epitope mapping of factor VIII inhibitor antibodies of Chinese origin. *Br J Haematol*. 2001; 113(4):915-924.
220. Hurst D. Clinical development of recombinant factor VIII (rFVIII, Kogenate). *Haemophilia*. 1995; 1:26-28.
221. Hvas AM, Sorensen HT, Norengaard L, et al. Tranexamic acid combined with recombinant factor VIII increases clot resistance to accelerated fibrinolysis in severe hemophilia A. *J Thromb.Haemost*. 2007; 5(12):2408-2414.
222. Ingerslev J, Feldstedt M, Sindet-Pedersen S. Control of haemostasis with recombinant factor VIIa in patient with inhibitor to factor VIII. *Lancet*. 1991; 338(8770):831-832.
223. Ingerslev J, Christiansen K, Ravn HB, et al. Antibodies to heterologous proteins in hemophilia A patients receiving recombinant factor VIII (Recombine). *Thromb.Haemost*. 2002; 87(4):626-634.
224. Ingerslev J, Poulsen LH, Sorensen B. Potential role of the dynamic properties of whole blood coagulation in assessment of dosage requirements in haemophilia. *Haemophilia*. 2003; 9(4):348-352.
225. Inoue H, Miyatani H, Nakashima Y, et al. Successful endoscopic mucosal resection of a hyperplastic polyp in a hemophilia patient 47. *Digestive Endoscopy*. 2011; 23(4):325.
226. Iorio A, Halimeh S, Goldenberg N, et al. Effect of plasma-derived or recombinant factor VIII on inhibitor development: A systematic review 317. *Haemophilia*. 2010; 16:74.
227. Iorio A, Nowak-Gottl U. Predictors of inhibitor development in haemophilia A previously untreated patients: The role of factor concentrate type. An individual patient data meta-analysis 176. *Haemophilia*. 2011; 17(2):361.
228. Isarangkura P, Keorochana S, Chuansumrit A, et al. Surgical orthopedic correction of hemophilic hemarthrosis at Ramathibodi Hospital. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*. 1993; 24 Suppl 1:253-255.
229. Jankowski MA, Patel H, Rouse JC, et al. Defining «full-length» recombinant factor VIII: a comparative structural analysis. *Haemophilia*. 2007; 13(1):30-37.
230. Jarry J, Biscay D, Lepront D, et al. Spontaneous intramural haematoma of the sigmoid colon causing acute intestinal obstruction in a haemophiliac: report of a case [4] 1022. *Haemophilia*. 2008; 14(2):383-384.
231. Jebasingh KF, Koshy TG, Paul TV, et al. Pheochromocytoma and haemophilia: An unusual combination 865. *Singapore Medical Journal*. 2009; 50(2):e71-e73.
232. Jijina F, Ghosh K, Madkaikar M, et al. Ophthalmic surgery in haemophilia 1854. *Haemophilia*. 2001; 7(5):464-467.
233. Josephson CD, Abshire T. The new albumin-free recombinant factor VIII concentrates for treatment of hemophilia: do they represent an actual incremental improvement? *Clin Adv Hematol Oncol*. 2004; 2(7):441-446.
234. Josic D, Buchacher A, Kannicht C, et al. Degradation products of factor VIII which can lead to increased immunogenicity 2055. *Vox Sanguinis*. 1999; 77(SUPPL. 1):90-99.
235. Kallas A, Talpsep T. von Willebrand factor in factor VIII concentrates protects against neutralization by factor VIII antibodies of haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2001; 7(4):375-380.
236. Kar A, Mirkazemi R, Singh P, et al. Disability in Indian patients with haemophilia 1125. *Haemophilia*. 2007; 13(4):398-404.
237. Kasper CK. Comments on adverse reactions with recombinant factor VIII. *Semin.Hematol*. 1991; 28(2 Suppl 1):43.

238. Kasper CK. Human factor VIII for bleeding in patients with inhibitors 2050. *Vox Sanguinis*. 1999; 77(SUPPL. 1):47-48.
239. Kausar H, Gilani JM, Khan OA. No more Doritos and lobster tails: a case report of life-threatening sublingual hematoma. *Del Med J*. 2009; 81(7):255-258.
240. Kavakli K, Aktuglu G, Kemahli S, et al. Inhibitor screening for patients with hemophilia in Turkey 1264. *Turkish Journal of Hematology*. 2006; 23(1):25-32.
241. Keeling D, Tait C, Makris M. Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders 960. *Haemophilia*. 2008; 14(4):671-684.
242. Kelly KM, Butler RB, Farace L, et al. Superior in vivo response of recombinant factor VIII concentrate in children with hemophilia A. *J Pediatr*. 1997; 130(4):537-540.
243. Kerkhoffs JL, Atsma DE, Oemrawsingh PV, et al. Acute myocardial infarction during substitution with recombinant factor VIII concentrate in a patient with mild haemophilia A. *Thromb.Haemost*. 2004; 92(2):425-426.
244. Kessel C, Konigs C, Linde R, et al. Humoral immune responsiveness to a defined epitope on factor VIII before and after B cell ablation with rituximab. *Mol.Immunol*. 2008; 46(1):8-15.
245. Key NS, Negrier C. Coagulation factor concentrates: past, present, and future 1103. *Lancet*. 2007; 370(9585):439-448.
246. Khrenov AV, Ananyeva NM, Saenko EL. Role of the B domain in proteolytic inactivation of activated coagulation factor VIII by activated protein C and activated factor X. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 2006; 17(5):379-388.
247. Klukowska A, Laguna P, Waleszkiewicz-Majewska B. Factor VIII inhibitor in children with haemophilia A 1128. *Family Medicine and Primary Care Review*. 2007; 9(3):458-460.
248. Klukowska A, Laguna P, Matysiak M. Prophylaxis in hemophilic children in Poland 330. *Haemophilia*. 2010; 16:126.
249. Klukowska A, Laguna P, Belyanskaya L, et al. Octanate shows low inhibitor incidence in treatment of previously untreated patients with haemophilia A 173. *Haemophilia*. 2011; 17(2):356.
250. Knaub S, Jansen M, Zozulya N, et al. Pharmacokinetic, efficacy and safety data of the first recombinant factor VIII from a human cell line 338. *Haemophilia*. 2010; 16:31.
251. Knaub S, Tiede A, Lissitchkov T, et al. A prospective, multi-center, randomized clinical trial to compare the pharmacokinetic properties of human-C1 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. *53rd ASH Annual Meeting and Exposition*. 2011;
252. Knight C, Paisley S, Wight J, et al. Economic modelling of different treatment strategies for haemophilia A with high-responding inhibitors. *Haemophilia*. 2003; 9(4):521-540.
253. Knobe KE, Sjorin E, Tengborn LI, et al. Inhibitors in the Swedish population with severe haemophilia A and B: a 20-year survey. *Acta Paediatr*. 2002; 91(8):910-914.
254. Knobe KE, Sjorin E, Soller MJ, et al. Female haemophilia A caused by skewed X inactivation 969. *Haemophilia*. 2008; 14(4):846-848.
255. Kobayashi M, Matsushita M, Nishikimi N, et al. Treatment for abdominal aortic aneurysm in a patient with hemophilia A: a case report and review of the literature. *J Vasc.Surg*. 1997; 25(5):945-948.
256. Koestenberger M, Raith W, Muntean W. High titre inhibitor after continuous factor VIII administration for surgery in a young infant. *Haemophilia*. 2000; 6(2):120.
257. Koestenberger M, Leschnik B, Muntean W. More on: mild hemophilia A and inhibitor development. *J Thromb.Haemost*. 2004; 2(4):676.
258. Konigs C, von HN. A review of current literature on second-generation, sucrose-formulated, full-length recombinant factor VIII. *Drugs Today (Barc.)*. 2009; 45(7):549-561.
259. Kotwal RS, Acharya A, O'Doherty D. Anterior Tibial Artery Pseudoaneurysm in a Patient with Hemophilia: A Complication of Ankle Arthroscopy 1124. *Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2007; 46(4):314-316.
260. Koyama T, Nagao T, Tsunozaki H, et al. Successful management of massive intraperitoneal bleeding in a hemophilia A patient with inhibitor by surgical debridement of the incomplete hematoma and administration of recombinant factor VIII and activated factor VII. *Pathophysiology of Haemostasis and Thrombosis*. 2006; 35(5):405-407.
261. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Martinez-Saguer I, et al. Epidemiology of inhibitor development in haemophilia A patients treated with virus-inactivated plasma-derived clotting factor concentrates. *Vox Sang*. 1999; 77 Suppl 1(0042-9007 (Linking)):3-8.
262. Kreuz W, Ettingshausen CE, Funk M, et al. Prevention of joint damage in hemophilic children with early prophylaxis 2093. *Orthopade*. 1999; 28(4):341-346.
263. Kreuz W, Ettingshausen CE, Zyschka A, et al. Inhibitor development in previously untreated patients with hemophilia A: a prospective long-term follow-up comparing plasma-derived and recombinant products. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2002; 28(3):285-290.



264. Kreuz W, Ettingshausen CE, Auerswald G, et al. Epidemiology of inhibitors and current treatment strategies. *Haematologica*. 2003; 88(6):EREPO4.
265. Kreuz W, Auerswald G, Budde U, et al. Inhibitor incidence in previously untreated patients (PUPs) with haemophilia A and B - Final evaluation of the prospective PUP study conducted by the paediatric committee of the GTH (German, Swiss, and Austrian Society of Thrombosis and Haemostasis Research) 400. *Haemophilia*. 2010; 16:68.
266. Krolick MA. Successful percutaneous coronary intervention in a patient with severe haemophilia A using bivalirudin as the sole procedural anticoagulant. *Haemophilia*. 2005; 11(4):415-417.
267. Kubisz P, Plamenova I, Holly P, et al. Successful immune tolerance induction with high-dose coagulation factor VIII and intravenous immunoglobulins in a patient with congenital hemophilia and high-titer inhibitor of coagulation factor VIII despite unfavorable prognosis for the therapy 786. *Medical Science Monitor*. 2009; 15(6):CS105-CS111.
268. Kural AR, Demirkesen O, Alici B, et al. Bilateral percutaneous nephrolithotomy in a patient with hemophilia A disorder 1150. *Urologia Internationalis*. 2007; 78(4):370-373.
269. Kurnik K, Halimeh S, Manner D, et al. Impact of treatment intensity and factor VIII products on the development on high titre inhibitors in children with severe hemophilia A: Results of a non-concurrent cohort study 545. *Blood*. 2009; 114(22):
270. Kurth MA, DiMichele D, Sexauer C, et al. Immune tolerance therapy utilizing factor VIII/von Willebrand factor concentrate in haemophilia A patients with high titre factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2008; 14(1):50-55.
271. Kurth M, Puetz J, Kouides P, et al. The use of a single von Willebrand factor-containing, plasma-derived FVIII product in hemophilia A immune tolerance induction: the US experience. *J Thromb.Haemost*. 2011; 9(11):2229-2234.
272. Kurth M, Puetz J, Kouides P, et al. The use of VWF-containing plasma-derived FVIII product in inhibitor patients likely to fail immune tolerance induction. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
273. Laguna P, Klukowska A. Intracranial haemorrhage in a boy with severe haemophilia A and factor VIII inhibitor. *Childs Nerv Syst*. 2006; 22(4):432-435.
274. Lambert T, Guerois C, Gay V, et al. Factor VIII recovery after a single infusion of recalibrated ReFacto in 14 severe haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2007; 13(4):357-360.
275. Lambing A, Kachalsky E, Kuriakose P. Liver transplantation in the haemophilia patient 68. *Haemophilia*. 2011; 17(5):e981-e984.
276. Larson P. Efficacy and inhibitor development in previously treated patients with haemophilia A switched to a B domain-deleted recombinant factor VIII - clarification of Kogenate inhibitor data. *Br J Haematol*. 2005; 130(1):145-146.
277. Laub R, Di GM, Fondu P, et al. Inhibitors in German hemophilia A patients treated with a double virus inactivated factor VIII concentrate bind to the C2 domain of FVIII light chain. *Thromb.Haemost*. 1999; 81(1):39-44.
278. Laurian Y, Dussaix E, Parquet A, et al. Transmission of human parvovirus B19 by plasma derived factor VIII concentrates. *Nouv.Rev Fr.Hematol*. 1994; 36(6):449-453.
279. Lavigne-Lissalde G, Schved JF, Granier C, et al. Anti-factor VIII antibodies: a 2005 update. *Thromb.Haemost*. 2005; 94(4):760-769.
280. Lebreton A, Lapalud P, Chambost H, et al. Prevalence and epitope specificity of non-neutralizing antibodies in haemophilia a patients without inhibitors using a multiplex X-MAP technology 550. *Blood*. 2009; 114(22):
281. Lechner D, Eichinger S, Wanivenhaus A, et al. Peri-interventional control of haemostasis in a patient with combined coagulation factor V- and factor VIII-deficiency and anaphylaxis to fresh frozen plasma - a rare indication for recombinant factor VIIa. *Haemophilia*. 2010; 16(4):704-705.
282. Lee C. Recombinant clotting factors in the treatment of hemophilia. *Thromb.Haemost*. 1999; 82(2):516-524.
283. Lee CA, Owens D, Bray G, et al. Pharmacokinetics of recombinant factor VIII (recombinate) using one-stage clotting and chromogenic factor VIII assay. *Thromb.Haemost*. 1999; 82(6):1644-1647.
284. Lee C. The use of recombinant factor VIII products in previously treated patients with hemophilia A: pharmacokinetics, efficacy, safety, and inhibitor development. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2002; 28(3):241-246.
285. Lee ML, Morfini M. Controversial use of meta-analysis for factor VIII pharmacokinetic data [3] 1621. *Haemophilia*. 2003; 9(6):746-747.
286. Liesner RJ, Khair K, Hann IM. The impact of prophylactic treatment on children with severe haemophilia 2298. *British journal of haematology*. 1996; 92(4):973-978.
287. Lin Y, Yang X, Chevrier MC, et al. Relationships between factor VIII:Ag and factor VIII in recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia*. 2004; 10(5):459-469.
288. Linares A, Aristizabal M, Sarmiento I, et al. Inhibitors in children during secondary prophylaxis for hemophilia in a developing country 705. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):372.

289. Linden JV, Kolakoski MH, Lima JE, et al. Factor concentrate usage in persons with hemophilia in New York State. *Transfusion*. 2003; 43(4):470-475.
290. Ling M, Duncan EM, Rodgers SE, et al. Low detection rate of antibodies to non-functional epitopes on factor VIII in patients with hemophilia A and negative for inhibitors by Bethesda assay. *J Thromb.Haemost*. 2003; 1(12):2548-2553.
291. Liou WS, Tu TC, Cheng SN, et al. Secondary prophylaxis treatment versus on-demand treatment for patients with severe haemophilia A: Comparisons of cost and outcomes in Taiwan 245. *Haemophilia*. 2011; 17(1):45-54.
292. Liunbruno GM, Timperio AM, D'Amici GM, et al. Recombinant factor VIII concentrates: A comparative proteomic analysis 586. *Vox Sanguinis*. 2009; 97:56.
293. Ljung R, Ison-Vournas S, Kurnik-Auberger K, et al. Treatment of children with haemophilia in Europe: a survey of 20 centres in 16 countries. *Haemophilia*. 2000; 6(6):619-624.
294. Ljung R, Petrini P, Holmberg F. Why is the frequency of inhibitors increasing among Swedish children with severe hemophilia A? 310. *Haemophilia*. 2010; 16:68.
295. Lloyd JV, Street AM, Berry E, et al. Cross-reactivity to porcine factor VIII of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia in Australia and New Zealand. *Aust N Z J Med*. 1997; 27(6):658-664.
296. Lloyd JM, Wight J, Paisley S, et al. Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9(4):464-520.
297. Lloyd A, Mannix S, Brewster J, et al. Development of preference questionnaire to compare user preference for hemophilia factor reconstitution devices. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; (104):abstract 5304.
298. Lofqvist T, Nilsson IM, Berntorp E, et al. Haemophilia prophylaxis in young patients - A long-term follow-up 2207. *Journal of Internal Medicine*. 1997; 241(5):395-400.
299. Longo G, Messori A, Morfini M. Pharmacokinetics of recombinant antihemophilic factor 2736. *New England Journal of Medicine*. 1989; 321(5):329-330.
300. 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.
301. Luk A, Jiang H, Sommer J, et al. Clinical trial for long-lasting recombinant factor VIII-FC (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A (A-LONG) 193. *Haemophilia*. 2011; 17(2):356.
302. Lusher JM, Abildgaard C, Hurst D. Kogenate treatment of previously untreated patients (PUPS) with hemophilia: update of safety, efficacy and inhibitor development after seven study years. *Coagulation - Clinical investigations*.
303. Lusher JM, Arkin S, Abildgaard CF, et al. Recombinant factor VIII for the treatment of previously untreated patients with hemophilia A. Safety, efficacy, and development of inhibitors. Kogenate Previously Untreated Patient Study Group. *N Engl J Med*. 1993; 328(7):453-459.
304. Lusher J, Arkin S, Abildgaard C, et al. Recombinant FVII (Kogenate) treatment of previously untreated patients (PUPS) with hemophilia A: Update of safety efficacy and inhibitor development after seven study years. *Haemophilia: Clinical*. 1997; Poster discussion session:PD-664.
305. Lusher JM. Factor VIII inhibitors with recombinant products: Prospective clinical trials 1933. *Haematologica*. 2000; 85(10 SUPPL.):2-6.
306. Lusher JM. First and second generation recombinant factor VIII concentrates in previously untreated patients: recovery, safety, efficacy, and inhibitor development. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2002; 28(3):273-276.
307. Lusher JM, Lee CA, Kessler CM, et al. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrate in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2003; 9(1):38-49.
308. Lusher J, Abildgaard C, Arkin S, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor in the treatment of previously untreated patients with hemophilia A: final report on a hallmark clinical investigation. *J Thromb.Haemost*. 2004; 2(4):574-583.
309. Lusher JM, Roth DA. The safety and efficacy of B-domain deleted recombinant factor VIII concentrates in patients with severe haemophilia A: an update. *Haemophilia*. 2005; 11(3):292-293.
310. Lusher J, Chitlur M. Kogenate(registered trademark) FS: Antihemophilic factor rFVIII-FS 1207. *Therapy*. 2006; 3(6):699-708.
311. Lusher JM, Scharrer I. Evolution of recombinant factor VIII safety: KOGENATE and Kogenate FS/Bayer. *Int J Hematol*. 2009; 90(4):446-454.
312. Maclean PS, Richards M, Williams M, et al. Treatment related factors and inhibitor development in children with severe haemophilia A 183. *Haemophilia*. 2011; 17(2):282-287.
313. Magli-Barioz D, Ounnoughene N, Paugy P, et al. Evaluation of the impact of information about treatment-related risks in patients receiving blood-derived or recombinant medications. *Haemophilia*. 2004; 10(5):572-581.

314. Makiperna A, von BL. Fifteen years of population based experience in Finland with a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 2008; 14(3):612-614.
315. Mammen EF. Recombinant factor VIII products and hemophilia A: Efficacy, safety, and inhibitor development 1780. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2002; 28(3):239-240.
316. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, et al. Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med*. 2007; 357(6):535-544.
317. Mancuso ME, Mannucci PM, Rocino A, et al. Type of factor VIII product as inhibitor risk factor in patients with severe hemophilia a and null mutations 543. *Blood*. 2009; 114(22):
318. Mancuso M, Mannucci P, Rocino A, et al. Type of factor VIII product as risk factor for inhibitor development in patients with hemophilia A and null mutations 321. *Haemophilia*. 2010; 16:75.
319. Mancuso M, Mannucci PM, Rocino A, et al. Source and purity of factor VIII products as risk factors for inhibitor development in previously untreated patients with severe hemophilia A. *53rd ASH Annual Meeting and Exposition*. 2011;
320. Mancuso M, Mannucci P, Rocino A, et al. Risk factors for inhibitor development in patients with hemophilia A: the role of factor VIII (FVIII) product type. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
321. Mannix S, Brewster J, Rentz A, et al. User preference for 3 hemophilia factor reconstitution methods. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2004; (104):abstract 5302.
322. Mannucci PM, Gringeri A. The use of recombinant factor VIII in the management of hemophilia. *Ric.Clin Lab*. 1991; 21(1):1-7.
323. Mannucci PM, Gringeri A, Cattaneo M. Use of recombinant factor VIII in the management of hemophilia. *Curr Stud.Hematol Blood Transfus*. 1991; (58):46-51.
324. Mannucci PM. Assessing the risk of inhibitor formation with different factor VIII products. *Blood*. 2006; 107(9):3809-3810.
325. Mannucci PM, Gringeri A, Peyvandi F, et al. Factor VIII products and inhibitor development: the SIPPET study (survey of inhibitors in plasma-product exposed toddlers). *Haemophilia*. 2007; 13 Suppl 5(1351-8216 (Linking)):65-68.
326. Mannucci PM. Plasma-derived versus recombinant factor VIII concentrates for the treatment of haemophilia A: plasma-derived is better. *Blood Transfus*. 2010; 8(4):288-291.
327. Marques MPC, Leite EST. Otolaryngology surgery: Management of elective surgery in patients with hemophilia and von Willebrand disease 1711. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2003; 69(1):40-45.
328. Martinez-Murillo C, Quintana S, Ambriz R, et al. An economic model of haemophilia in Mexico 1598. *Haemophilia*. 2004; 10(1):9-17.
329. Martinowitz U, Schulman S, Gitel S, et al. Adjusted dose continuous infusion of factor VIII in patients with haemophilia A 2614. *British journal of haematology*. 1992; 82(4):729-734.
330. Martinowitz U. Preliminary clinical experience: Pharmacokinetics and tolerance of a double-virus-inactivated factor VIII preparation 2348. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 1995; 6(SUPPL. 2):S84-S85.
331. Martinowitz U, Lalezari S, Luboshitz J, et al. Infusion rates of recombinant FVIII-FS with PEGylated liposomes in haemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(5):1122-1124.
332. Martinowitz U, Viuff D, Santagostino E, et al. A multi-centre, multi-national, open-label sequential trial comparing pharmacokinetics and safety of a new recombinant FVIII compound (N8) and Advate(registered trademark) in patients with haemophilia A 345. *Haemophilia*. 2010; 16:27-28.
333. Martinowitz U, Bjerre J, Brand B, et al. Bioequivalence between two serum-free recombinant factor VIII preparations (N8 and ADVATE(R))—an open-label, sequential dosing pharmacokinetic study in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2011; 17(6):854-859.
334. Mathias M, Liesner R, Hann I, et al. Immune tolerance in children with factors VIII and IX inhibitors: a single centre experience. *Haemophilia*. 2005; 11(4):340-345.
335. Mathias MC, Liesner R, Khair K. Use of plasma derived FVIII for immune tolerance: a single centre experience 736. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1135-1136.
336. Matsui H, Sugimoto M, Tsuji S, et al. Transient hypoplastic anemia caused by primary human parvovirus B19 infection in a previously untreated patient with hemophilia transfused with a plasma-derived, monoclonal antibody-purified factor VIII concentrate. *J Pediatr Hematol Oncol*. 1999; 21(1):74-76.
337. Matsushita T, Adachi H, Watanabe H, et al. Classic polyarteritis nodosa presenting rare clinical manifestations in a patient with hemophilia A 1273. *International journal of hematology*. 2006; 83(5):420-425.
338. Mauser-Bunschoten EP, van der Bom JG, Bongers M, et al. Purity of factor VIII product and incidence of inhibitors in previously untreated patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2001; 7(4):364-368.
339. Mauser-Bunschoten EP, Posthouwer D, Fischer K, et al. Safety and efficacy of a plasma-derived monoclonal purified factor VIII concentrate during 10 years of follow-up. *Haemophilia*. 2007; 13(6):697-700.
340. Mauz-Korholz C, Korholz D, Gobel U. Rapid elimination of a high-titered F VIII inhibitor by high dose recombinant F VIII combined with high dose immunoglobulin infusion. *Thromb.Haemost*. 1997; 78(2):959.

341. McCormack PL, Plosker GL. Octocog alfa, plasma/albumin-free method. *Drugs*. 2005; 65(18):2613-20, discussion.
342. Meeks SL, Josephson CD. Should hemophilia treaters switch to albumin-free recombinant factor VIII concentrates. *Curr Opin Hematol*. 2006; 13(6):457-461.
343. Merlini M, Moccia F, Delucchi M, et al. Severe bleeding in a case of acquired factor VIII inhibitor associated with generalized pustular psoriasis. *Ann Ital Med Int*. 2005; 20(4):248-252.
344. Mikami T, Masauzi N, Niwa J, et al. Acquired factor VIII inhibitors in a patient associated with neurosurgery: case report and review of the literature. *Neurosurgery*. 2005; 57(3):E595.
345. Miller S, Finley G, Kennedy M. Spontaneous factor VIII inhibitor in a carrier of hemophilia A 138. *Haemophilia*. 2011; 17(3):561.
346. Mingot ME, Heiniger AI, Garcia M, et al. Impact of FVIII product change in severe haemophilia A patients previously treated with plasma-derived FVIII 694. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1124.
347. Mirbehbahani N, Jahazi A. Different treatment strategies for haemophilia A with low inhibitor (Provisional abstract). *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 2011; 27:229-232.
348. Mohamed AF, Epstein JD, Li-Mcleod JM. Patient and parent preferences for haemophilia A treatments 185. *Haemophilia*. 2011; 17(2):209-214.
349. Mondorf W, Klinge J, Luban NL, et al. Low factor VIII recovery in haemophilia A patients without inhibitor titre is not due to the presence of anti-factor VIII antibodies undetectable by the Bethesda assay. *Haemophilia*. 2001; 7(1):13-19.
350. Mondorf W. A study to assess patient opinion of safety and efficacy and influences on choice of treatment of haemophilia A. *Clin Lab Haematol*. 2006; 28(4):284-285.
351. Morado M, Villar A, Jimenez Y, et al. Prophylactic treatment effects on inhibitor risk: experience in one centre. *Haemophilia*. 2005; 11(2):79-83.
352. Morfini M, Longo G, Messori A, et al. Pharmacokinetic properties of recombinant factor VIII compared with a monoclonally purified concentrate (Hemofil M). The Recombinate Study Group. *Thromb.Haemost*. 1992; 68(4):433-435.
353. Morfini M, Mannucci PM, Tenconi PM, et al. Pharmacokinetics of monoclonally-purified and recombinant factor VIII in patients with severe Von Willebrand disease 2556. *Thrombosis and Haemostasis*. 1993; 70(2):270-272.
354. Morfini M, Mannucci PM, Ciavarella N, et al. Prevalence of infection with the hepatitis C virus among Italian hemophiliacs before and after the introduction of virally inactivated clotting factor concentrates: A retrospective evaluation 2447. *Vox Sanguinis*. 1994; 67(2):178-182.
355. Morfini M, Haya S, Tagariello G, et al. European Study on Orthopaedic Status of haemophilia patients with inhibitors 1096. *Haemophilia*. 2007; 13(5):606-612.
356. Morfini M, Laguna P, Leissing C. Factor IX pharmacokinetics: Differences between plasma-derived and recombinant products and the clinical and economic implications: A meeting report 977. *Haemophilia*. 2008; 14(4):873-875.
357. Morfini M, Iorio A, Mazzucconi M, et al. Bioequivalence of B-domain deleted and plasma derived FVIII concentrates 318. *Haemophilia*. 2010; 16:38.
358. Morsing IE, Brons P, Draaisma JMT, et al. Hemophilia A and spinal epidural hematoma in children 527. *Neuropediatrics*. 2009; 40(5):245-248.
359. Muntean W, Zenz W, Falger J, et al. Sixteen years of treatment with pasteurized human clotting factor concentrates in children and adolescents: A pharmacosurveillance investigation comprising 727 patient years 1794. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2002; 28(SUPPL. 1):63-73.
360. Murugan SJ, Viswanathan S, Thomson J, et al. Heart surgery in infants with hemophilia. *Ann Thorac.Surg*. 2006; 81(1):336-339.
361. Musso R. Efficacy and safety of recombinant factor VIII products in patients with hemophilia A. *Drugs Today (Barc.)*. 2008; 44(10):735-750.
362. Nagano T, Tani M, Hiramatsu Y, et al. A case of epidermolysis bullosa acquisita with bleeding tendency due to factor VIII inhibitor (acquired haemophilia). *The British Journal of Dermatology*. 2004; 151(3):716-717.
363. Needham J, Roy A, Knight S, et al. Case study immune-tolerance in haemophilia a using plasma-derived factor VIII concentrate 689. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1133-1134.
364. Neidhardt E, Koval R, Burke E, et al. In vitro evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII (ReFacto) stability during simulated continuous infusion administration. *Haemophilia*. 2005; 11(4):319-325.
365. Nerich V, Tissot E, Faradji A, et al. Cost-of-illness study of severe haemophilia A and B in five French haemophilia treatment centres. *Pharm World Sci*. 2008; 30(3):287-292.
366. Recombinate; a new drug in the treatment of hemophilia 2518. *Klinisches Labor*. 1994; 40(1-2):101-102.
367. Nomoto Y, Kimura H, Iwai N, et al. Completion pneumonectomy of the residual left lung to treat lung cancer in a patient with hemophilia A: report of a case. *Surg Today*. 2000; 30(10):917-920.

368. Oh M, Bjorkman S, Schroth P, et al. Population pharmacokinetic model of advate in pediatric and adult patients with hemophilia a 564. *Blood*. 2009; 114(22):
369. Oh M, Bjorkman S, Schroth P, et al. Use of population pharmacokinetic model of Advate in pediatric and adult patients with hemophilia A permits limited blood sampling for individual dose tailoring. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010; (116):abstract 1416.
370. Oh M, Bjorkman S, Schroth P, et al. Evaluation of a population pharmacokinetic model of a recombinant FVIII (ADVATE) in patients with hemophilia A using external data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
371. Oldenburg J, Effenberger W, Hammerstein U, et al. Report on experiences with two recombinant factor VIII concentrates: Kogenate(registered trademark) (Bayer) and Recombinate(registered trademark) (Baxter) 2325. *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*. 1995; 22(SUPPL. 1):60-62.
372. 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 2063. *Vox Sanguinis*. 1999; 77(SUPPL. 1):49-54.
373. Oren H, Yaprak I, Irken G. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A 2068. *Acta Haematologica*. 1999; 102(1):42-46.
374. Oshio T, Hino M, Nakamizo H, et al. A case of subcapsular rupture of liver in a neonate associated with hemophilia A 1252. *Journal of Pediatric Surgery*. 2006; 41(8):1470-1472.
375. Ostronoff M, Ostronoff F, Campos G, et al. Allogeneic bone marrow transplantation in a child with severe aplastic anemia and hemophilia A [5] 1319. *Bone Marrow Transplantation*. 2006; 37(6):627-628.
376. Pandey AC, Yosypiv IV, Kanter J, et al. A child with Wegener's granulomatosis and severe hemophilia A: Interplay of disease processes 90. *Clinical Pediatrics*. 2011; 50(8):767-771.
377. Panicker J, Warriar I, Thomas R, et al. The overall effectiveness of prophylaxis in severe haemophilia. *Haemophilia*. 2003; 9(3):272-278.
378. Parti R, Schoppmann A, Lee H, et al. Stability of lyophilized and reconstituted plasma/albumin-free recombinant human factor VIII (ADVATE rAHF-PFM). *Haemophilia*. 2005; 11(5):492-496.
379. Pautard Muchemle B, Pautard B, Li Thiao Te V, et al. Continuous infusion in the management of severe bleeding episodes in haemophilia A children 747. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):358.
380. Peerlinck K, Arnout J, Di GM, et al. Factor VIII inhibitors in previously treated haemophilia A patients with a double virus-inactivated plasma derived factor VIII concentrate. *Thromb.Haemost*. 1997; 77(1):80-86.
381. Peerlinck K, Hermans C. Epidemiology of inhibitor formation with recombinant factor VIII replacement therapy. *Haemophilia*. 2006; 12(6):579-590.
382. Pennington JE, Schwartz RS. Design of clinical studies with recombinant factor VIII. The rFactor VIII Clinical Trial Group. *Semin.Hematol*. 1991; 28(2 Suppl 1):27-28.
383. Pergantou H, Xafaki P, Platokouki H. Switch to recombinant factor VIII after previously successful immune tolerance induction with FVIII/von Willebrand factor concentrates in children with severe haemophilia A 323. *Haemophilia*. 2010; 16:80.
384. Petrini P. How to start prophylaxis 1672. *Haemophilia*. 2003; 9(SUPPL. 1):83-87.
385. Pfeiffer C, Lavigne-Lissalde G, Rivard G. Pseudoallergy induced by factor VIII injection in three subjects with hemophilia A. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; (118):abstract 4353.
386. Piccin A, O'marcaigh A, Deiratany S, et al. Severe gastrointestinal haemorrhage, first manifestation of neonatal haemophilia A 800. *Haemophilia*. 2009; 15(3):817-819.
387. Pipe SW, High KA, Ohashi K, et al. Progress in the molecular biology of inherited bleeding disorders 966. *Haemophilia*. 2008; 14(SUPPL. 3):130-137.
388. Pipe S. Antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method for the management and prevention of bleeding episodes in patients with hemophilia A. *Biologics*. 2009; 3(1177-5475 (Linking)):117-125.
389. Pollmann H, Aledort L. Albumin-free formulated recombinant factor VIII preparations - How big a step forward? [11] 2045. *Thrombosis and Haemostasis*. 1999; 82(4):1370-1371.
390. 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.
391. Powell JS, Harrison J, Ziaja C, et al. Evaluation of the safety and efficacy of a new plasma-derived antihemophilic factor VIII concentrate with solvent-detergent treatment and an 80°C final container heat step. *Blood*. 1997; 90:157a, Abstract.
392. Powell J, Josephson N, Quon D, et al. Pharmacokinetic and safety of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in a phase 1/2A trial in previously treated patients (PTPS) with severe hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9(suppl 2):1-970.
393. Powell JS, Josephson NC, Quon D, et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*. 2012;

394. Prescott R, Nakai H, Saenko EL, et al. The inhibitor antibody response is more complex in hemophilia A patients than in most nonhemophiliacs with factor VIII autoantibodies. Recombinate and Kogenate Study Groups. *Blood*. 1997; 89(10):3663-3671.
395. Puetz JJ, Bouhasin JD. High-titre factor VIII inhibitor in two children with mild haemophilia A 1896. *Haemophilia*. 2001; 7(2):215-219.
396. Purcell RT, Lockey RF. Immunologic responses to therapeutic biologic agents 895. *Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology*. 2008; 18(5):335-342.
397. Quintana-Molina M, Martinez-Bahamonde F, Gonzalez-Garcia E, et al. Surgery in haemophilic patients with inhibitor: 20 years of experience. *Haemophilia*. 2004; 10 Suppl 2(1351-8216 (Linking)):30-40.
398. Quintero D, Biria M, Meyers DG. Percutaneous coronary intervention in a patient with acute ST-elevation myocardial infarction and hemophilia A 1002. *Journal of Invasive Cardiology*. 2008; 20(5):240-241.
399. Rabie ME, Al-Tayeb AR, Zafer MH, et al. Hemorrhagic episodes in hemophiliacs simulating abdominal surgical emergencies 1601. *Saudi Medical Journal*. 2004; 25(1):95-98.
400. Raffo J, Canto L, Callejas S, et al. Orthognatic surgery in hemophilia A 34. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2011; 40(10):1188.
401. Ramadan KM, Lowry JP, Wilkinson A, et al. Acute intestinal obstruction due to intramural haemorrhage in small intestine in a patient with severe haemophilia A and inhibitor. *Eur J Haematol*. 2005; 75(2):164-166.
402. Rea C, Dunkerley A, Sorensen B, et al. Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII. *Haemophilia*. 2009; 15(6):1237-1242.
403. Redwine J, Bold RJ. Perioperative care of the patient with hemophilia undergoing urgent appendectomy 1091. *Archives of Surgery*. 2007; 142(9):894-897.
404. Regan L, Chew J, Vo K, et al. Stability and sterility of sucrose-formulated recombinant factor VIII (Kogenate FS/Bayer) for use during continous infusion. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2006; (108):ABSTRACT 4004.
405. Revel-Vilk S, Blanchette VS, Schmutz M, et al. In vitro and in vivo stability of diluted recombinant factor VIII for continuous infusion use in haemophilia A. *Haemophilia*. 2010; 16(1):72-79.
406. Robbins D, Kulkarni R, Gera R, et al. Successful treatment of high titer inhibitors in mild hemophilia A with avoidance of factor VIII and immunosuppressive therapy. *Am J Hematol*. 2001; 68(3):184-188.
407. Rochat C, McFadyen ML, Schwyzer R, et al. Continuous infusion of intermediate-purity factor VIII in haemophilia A patients undergoing elective surgery 2076. *Haemophilia*. 1999; 5(3):181-186.
408. Rocino A, de BR. Successful immune tolerance treatment with monoclonal or recombinant factor VIII concentrates in high responding inhibitor patients. *Vox Sang*. 1999; 77 Suppl 1(0042-9007 (Linking)):65-69.
409. Rocino A, Gringeri A, Lambert T, et al. Immune tolerance outcome and economics retrospective registry (iter-study) of patients with haemophilia A (HA) and factor VIII inhibitors 710. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):520.
410. Rodell MB, Bergman GE. Factor VIII:C inhibitor associated with monoclonal-antibody-purified FVIII concentrate 2713. *Lancet*. 1990; 336(8711):373.
411. Rodriguez V, Shaughnessy WJ, Schmidt KA, et al. Haemorrhage into a popliteal cyst: an unusual complication of haemophilia A. *Haemophilia*. 2002; 8(5):725-728.
412. Rodriguez-Merchan EC, Magallon M. The role of a 3-year period of continuous prophylactic concentrate substitution on later development of haemophilic arthropathy 2218. *Haemophilia*. 1997; 3(2):108-110.
413. Rogers JL, Moll S. Pseudotumour in haemophilia A 1174. *British journal of haematology*. 2007; 136(4):519.
414. Rossi M, Jayaram R, Sayeed R. Do patients with haemophilia undergoing cardiac surgery have good surgical outcomes? 62. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*. 2011; 13(3):320-331.
415. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, et al. Inhibitor incidence in French previously untreated patients (PUPs) with severe hemophilia A receiving recombinant factor VIII. One-year additional exposure to rFVIII.
416. Rothschild C, d' Oiron R, Satre EP, et al. Inhibitor incidence in young patients with severe hemophilia A and treated only with recombinant products 2104. *Sang Thrombose Vaisseaux*. 1998; 10(SPEC. ISS. OCT.):82-85.
417. Rousell RH, Kasper CK, Schwartz RS. The pharmacology of a new pasteurized antihemophilic factor concentrate derived from human blood plasma. *Transfusion*. 1989; 29(3):208-212.
418. Roussel-Robert V, Torchet MF, Legrand F, et al. Factor VIII inhibitors development following introduction of B-domain-deleted recombinant factor VIII in four hemophilia A previously treated patients. *J Thromb.Haemost*. 2003; 1(11):2450-2451.
419. Russell Z, Riconda D, Pollack L, et al. Thrombosis in a pregnant hemophilia A carrier after intrapartum recombinant factor VIII. *Obstet Gynecol*. 2005; 105(4):875-876.
420. Saab S, Cho D, Quon DVK, et al. Same day outpatient transjugular liver biopsies in haemophilia 1477. *Haemophilia*. 2004; 10(6):727-731.

421. Saenko EL, Ananyeva NM, Shima M, et al. The future of recombinant coagulation factors. *J Thromb.Haemost.* 2003; 1(5):922-930.
422. Sakata K, Matsumoto T, Wada H, et al. A case of three-year-old boy with severe haemophilia A on prophylaxis identified with a chronic subdural haematoma 2 years after the first episode of acute subdural bleeding. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia.* 2012; 18(1):e1-2.
423. Salvagno GL, Astermark J, Lippi G, et al. Thrombin generation assay: a useful routine check-up tool in the management of patients with haemophilia? *Haemophilia.* 2009; 15(1):290-296.
424. Santagostino E, Gringeri A, Muca-Perja M, et al. A prospective clinical trial of implantable central venous access in children with haemophilia. *Br J Haematol.* 1998; 102(5):1224-1228.
425. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Environmental risk factors for inhibitor development in children with haemophilia A: a case-control study. *Br J Haematol.* 2005; 130(3):422-427.
426. Santagostino E, Mancuso ME, Rocino A, et al. Type of FVIII product and inhibitor risk in patients with severe hemophilia A and null mutations in the factor VIII gene 695. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):55.
427. Sartori R, Bisson R, Baars GW, et al. One-stage replacement of infected knee prosthesis in a patient with haemophilia A and high titre of inhibitors. *Haemophilia.* 2008; 14(2):375-377.
428. Saulyte Trakymiene S, Ingerslev J, Rageliene L. Utility of the Haemophilia Joint Health Score in study of episodically treated boys with severe haemophilia A and B in Lithuania 444. *Haemophilia.* 2010; 16(3):479-486.
429. Sawecka J, Skulimowska J, Windyga J, et al. Prevalence of the intron 22 inversion of the factor VIII gene and inhibitor development in Polish patients with severe hemophilia A. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz.).* 2005; 53(4):352-356.
430. Scandella D, Reyes H, Felch M, et al. Characterization of antibodies to factor VIII in hemophilia A patients treated by immune tolerance therapy. *Haematologica.* 2000; 85(10 Suppl):86-88.
431. Scharrer I. Current status of a recombinant antihemophilic factor VIII clinical trial organized by Baxter 2672. *Annals of hematology.* 1991; 63(3):172-176.
432. Scharrer I. Recombinant factor VIII concentrates 2446. *Hamostaseologie.* 1994; 14(2):69-73.
433. Scharrer I, Bray GL, Neutzling O. Incidence of inhibitors in haemophilia A patients—a review of recent studies of recombinant and plasma-derived factor VIII concentrates. *Haemophilia.* 1999; 5(3):145-154.
434. Scheibel E, Feddersen C, Hertz H. Long-term high dose Factor VIII treatment of 3 haemophiliacs with Factor VIII inhibitor 2819. *Scandinavian Journal of Haematology.* 1985; 34(5):378-384.
435. Schellekens H. Immunogenicity of therapeutic proteins: clinical implications and future prospects. *Clinical Therapeutics.* 2002; 24(11):1720-1740; discussion 1719.
436. Schobess R, Kurnik K, Friedrichs F, et al. Effects of primary and secondary prophylaxis on the clinical expression of joint damage in children with severe haemophilia A. Results of a multicenter non-concurrent cohort study 1033. *Thrombosis and Haemostasis.* 2008; 99(1):71-76.
437. Scholz U, Mochalski M, Siegemund A, et al. Cardiac surgery in haemophilia A: Monitoring of factor VIII replacement 911. *Hamostaseologie.* 2008; 28(4 A/SUPPL. 1):S114-S115.
438. Schramm W, Berger K, Bullinger B, et al. The european study of clinical, health economic and quality of life outcomes in 1426 haemophilia patients 729. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(S2):247-248.
439. Schwartz RS, Abildgaard CF, Aledort LM, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of hemophilia A. recombinant Factor VIII Study Group. *N Engl J Med.* 1990; 323(26):1800-1805.
440. Schwartz RS, Rousell RH. A summary of the world-wide clinical investigations of recombinant factor VIII. *Semin.Hematol.* 1991; 28(2 Suppl 1):53-54.
441. Schwarz J, Donfield S, Winkler C, et al. F8 haplotype and recombinant product use in the Hemophilia Inhibitor Genetics Study (HIGS) 391. *Haemophilia.* 2010; 16:71.
442. Schwarz KB, Zellos A, Stamato L, et al. Percutaneous liver biopsy in hemophiliac children with chronic hepatitis C virus infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2008; 46(4):423-428.
443. Sclar DA, Evans MA, Skaer TL, et al. Economic and epidemiological modelling of full-length antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method, in previously treated patients with haemophilia A: comparison with B-domain deleted rFVIII, and value of potential viral transmission reduction due to plasma/albumin-free status. *Drugs in R and D.* 2005; 6(3):149-156.
444. Scoble HA. Recombinate antihemophilic factor. *Dev.Biol Stand.* 1998; 96(0301-5149 (Linking)):141-147.
445. Serban M, Mihailov MD, Poenaru D, et al. Orthopedic approach of haemophiliacs: A single center experience in Romania 915. *Hamostaseologie.* 2008; 28(4 A/SUPPL. 1):S52-S54.
446. Serban M, Poenaru D, Pop L, et al. Surgery—a challenge in haemophiliacs with inhibitors. *Hamostaseologie.* 2009; 29 Suppl 1(0720-9355 (Linking)):S39-S41.

447. Seremetis S, Lusher JM, Abildgaard CF, et al. Human recombinant DNA-derived antihemophilic factor (factor VIII) in the treatment of haemophilia A: conclusions of a 5-year study of home therapy. The KOGENATE Study Group. *Haemophilia*. 1999; 5(1):9-16.
448. Shapiro AD. Anti-hemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (octocog-alpha; ADVATE) in the management of hemophilia A. *Vasc. Health Risk Manag*. 2007; 3(5):555-565.
449. Shapiro A, Gruppo R, Pabinger I, et al. Integrated analysis of safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII (rAHF-PFM) from six clinical studies in patients with hemophilia A. *Expert Opinion on Biological Therapy*. 2009; 9(3):273-283.
450. Shapiro A, Cooper DL. U.S. survey of surgical capabilities and experience with surgical procedures in patients with congenital haemophilia with inhibitors. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2011;
451. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, et al. Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb. Haemost*. 2003; 1(6):1228-1236.
452. Sharathkumar AA, Carcao M. Clinical advances in hemophilia management 10. *Pediatric Blood and Cancer*. 2011; 57(6):910-920.
453. Shaw-Schwyzler R, Mbele B, Gillham A. Safety of solvent detergent viral inactivated intermediate purity factor VIII concentrate 319. *Haemophilia*. 2010; 16:39.
454. Sheridan C. Pfizer swallows Wyeth, validates niche buster 849. *Nature Biotechnology*. 2009; 27(3):218-219.
455. Sheth S, DiMichele D, Lee M, et al. Heart transplant in a factor VIII-deficient patient with a high-titre inhibitor: perioperative management using high-dose continuous infusion factor VIII and recombinant factor VIIIa. *Haemophilia*. 2001; 7(2):227-232.
456. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. [Haemophilia A therapy of adults. Actual treatment situation in a haemophilia centre]. *Hamostaseologie*. 2010; 30 Suppl 1(0720-9355 (Linking)):S32-S34.
457. Siegmund B, Pollmann H, Richter H, et al. [Inhibitor development against FVIII in previously treated patients with haemophilia A. A retrospective data collection]. *Hamostaseologie*. 2010; 30 Suppl 1(0720-9355 (Linking)):S37-S39.
458. Siekmann J, Purtscher M, Zochling O, et al. Development of a large scale production process for BAX 855, a PEGylated rFVIII product with prolonged lifetime. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2011; (118):abstract 4362.
459. Singer ST, Addiego JE, Reason DC, et al. T lymphocyte proliferative responses induced by recombinant factor VIII in hemophilia A patients with inhibitors. *Thromb. Haemost*. 1996; 76(1):17-22.
460. Singleton E, Smith J, Kavanagh M, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia patients after a change in treatment from Chinese hamster ovary cell-produced to baby hamster kidney cell-produced recombinant factor VIII. *Thromb. Haemost*. 2007; 98(6):1188-1192.
461. Sinha R, Sodhi K, John B, et al. A rare case of acute lymphoblastic leukaemia with hemophilia A 522. *Italian Journal of Pediatrics*. 2009; 35(40):
462. Smid WM, Van Der Meer J. Five-year follow-up of human anti-mouse antibody in multitransfused HIV negative haemophilics treated with a monoclonal purified plasma derived factor VIII concentrate [3] 2340. *Thrombosis and Haemostasis*. 1995; 74(4):1203.
463. Smith OP, Hann IM. rVIIIa therapy to secure haemostasis during central line insertion in children with high-responding FVIII inhibitors. *Br J Haematol*. 1996; 92(4):1002-1004.
464. Smolka G, Kulach A, Dabek J, et al. Percutaneous coronary intervention with stent implantation in haemophilic A patient with unstable angina 1129. *Haemophilia*. 2007; 13(4):428-431.
465. Spotts G, Ewenstein BE, Gomperts ED, et al. Evolving inhibitor risk profile for Advate antihemophilic factor (recombinant) plasma/albumin-free method (rAHF-PFM) [abstract]. *Haemophilia*. 2004; 10 Suppl 3:02.
466. Spotts G, Abbuehl B, Luu H, et al. Safety and efficacy profile of rAHF-PFM for immune tolerance induction as assessed in 3 clinical trials (PUP ITI, PRE-PAIR and PAIR). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2010; (116):Abstract 3670.
467. Stasko J, Plamenova I, Holly P, et al. Immune tolerance induction in congenital hemophilia a with high titre inhibitor - Case report 739. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1133.
468. Steele NP, Myssiorek D, Zahtz GD, et al. Pediatric hemophilic pseudotumor of the paranasal sinus. *Laryngoscope*. 2004; 114(10):1761-1763.
469. Stein J, Ratnoff OD. An inhibitor of antihemophilic factor (factor VIII) in an 18-month-old nonhemophilic child. *Am J Pediatr Hematol Oncol*. 1993; 15(3):346-350.
470. Stiefel M, Pinkwart C, Haase R, et al. [Immune tolerance induction with high-dose FVIII and pulsed intravenous immunoglobulin]. *Hamostaseologie*. 2010; 30 Suppl 1(0720-9355 (Linking)):S119-S121.
471. Strauss T, Lubetsky A, Ravid B, et al. Recombinant factor concentrates may increase inhibitor development: a single centre cohort study. *Haemophilia*. 2011; 17(4):625-629.
472. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 hemophilia patients in France. French Hemophilia Study Group. *Thromb. Haemost*. 1992; 67(6):600-602.



473. Suzuki T, Arai M, Miyasaka S, et al. Factor VIII inhibitor developed in a 60-year-old patient with mild hemophilia A after surgery for colon cancer. *Int J Hematol*. 1995; 62(2):127-132.
474. Suzuki T, Arai A, Koyama T, et al. [Ischemic colitis following the treatment of acute hemorrhage in a patient with acquired hemophilia A]. *Rinsho Ketsueki*. 2006; 47(4):310-314.
475. Szczepanik A, Windyga J, Misiak A, et al. Surgery for malignant neoplasms in hemophilia patients 388. *Haemophilia*. 2010; 16:26.
476. Szucs TD, Offner A, Schramm W. Socioeconomic impact of haemophilia care: Results of a pilot study 2253. *Haemophilia*. 1996; 2(4):211-217.
477. Tagariello G, Sartori R, Radossi P, et al. Acquired haemophilia A as a blood transfusion emergency. *Blood Transfus*. 2008; 6(1):8-11.
478. Tagliaferri A, Rivolta GF, Rossetti G, et al. Experience of secondary prophylaxis in 20 adolescent and adult Italian hemophiliacs [3] 1232. *Thrombosis and Haemostasis*. 2006; 96(4):542-543.
479. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, et al. Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs 928. *Haemophilia*. 2008; 14(5):945-951.
480. Taki M, Shirahata A. Current situation of regular replacement therapy (prophylaxis) for haemophilia in Japan 871. *Haemophilia*. 2009; 15(1):78-82.
481. Tamura K, Kanazawa T, Suzuki M, et al. Successful induction of immune tolerance by continuous infusion of recombinant factor VIII in a haemophilia A patient with high-inhibitor titres. *Haemophilia*. 2006; 12(1):100-102.
482. Tanaka I, Shima N. [Acquired hemophilia: current status in Japan and immuno-biochemical features of autoantibodies to factor VIII]. *Rinsho Ketsueki*. 2005; 46(2):91-98.
483. Teitel JM, Card R, Strawczynski H. Laboratory and clinical markers of HIV infection in a national hemophilia cohort treated with recombinant factor VIII concentrate. The Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. *Haemophilia*. 1998; 4(5):731-738.
484. Teitel JM, Lau HK, Garvey MB. Discrepancies in measured factor VIII activity in patients treated with factor VIII concentrate of human or porcine origin 1767. *Thrombosis and Haemostasis*. 2002; 88(1):159-160.
485. Tengborn L, Kjellman B, Elfstrand PO, et al. Recombinant factor VIIIa in an infant with haemophilia A and inhibitors. *Acta Paediatr*. 1992; 81(6-7):566-567.
486. Tengsupakul S, Sedrak A, Freed J, et al. Splenic rupture in a newborn with severe hemophilia--case report and review. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010; 32(4):323-326.
487. ter Avest PC, Fischer K, Mancuso ME, et al. Risk stratification for inhibitor development at first treatment for severe hemophilia A: A tool for clinical practice 879. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 6(12):2048-2054.
488. Terada H. [Hemophilia--present and past]. *Nihon Rinsho*. 2008; 66(3):591-599.
489. Timperio A, D'Amici G, Gevi F, et al. Proteomic analysis of rFVIII concentrates 638. *Transfusion*. 2009; 49:82A.
490. Torghabeh HM, Pourfathollah AA, Shooshtari MM, et al. Coagulation therapy in hemophilia A and its relation to factor VIII inhibitor in Northeast of Iran [2] 1463. *Iranian Journal of Medical Sciences*. 2004; 29(4):199.
491. Tusell JM, Aznar JA, Querol F, et al. Results of an orthopaedic survey in young patients with severe haemophilia in Spain 1791. *Haemophilia*. 2002; 8(SUPPL. 2):38-42.
492. Unuvar A, Warriar I, Lusher JM. Immune tolerance induction in the treatment of paediatric haemophilia A patients with factor VIII inhibitors. *Haemophilia*. 2000; 6(3):150-157.
493. Uprichard J, Dazzi F, Apperley JF, et al. Haemopoietic stem cell transplantation induces tolerance to donor antigens but not to foreign FVIII peptides 500. *Haemophilia*. 2010; 16(1):143-147.
494. van der Bom JG, Ter Avest P, van den Berg HM, et al. Assessment of incidence of inhibitors in patients with haemophilia 796. *Haemophilia*. 2009; 15(3):707-711.
495. Van Der Bom J, Kamphuisen P, Navickis R, et al. Incidence of inhibitors among multi-transferred patients with hemophilia A: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Haemophilia*. 2010; 16(Suppl. 4):1-158.
496. van der Heide HJL, Novakova I, de Waal Malefijt MC. The feasibility of total ankle prosthesis for severe arthropathy in haemophilia and prothrombin deficiency 1223. *Haemophilia*. 2006; 12(6):679-682.
497. Varon D. Prospective clinical trial of high-purity factor VIII preparations in haemophiliacs 2347. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*. 1995; 6(SUPPL. 2):S82-S83.
498. Verbruggen B, van Heerde W, Budde U. Methodological shortcomings in assessment of factor VIII concentrate inhibition. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2007; 13(5):680-681.
499. Vincent A, Chan A, Israels S, et al. Use of factor VIII/von Willebrand factor complex for inducing immune tolerance in hemophilia A patients who have failed with recombinant FVIII: recent Canadian experience. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; (112):abstract 4520.

500. Vincent AM, Lillicrap D, Tuttle A, et al. The prevalence of anti-factor VIII antibodies in the hemophilia A population of the Quebec Province of Canada: Results of testing with the Bethesda/Nijmegen assay and with three ELISA assays 558. *Blood*. 2009; 114(22):
501. Vincent AM, Lillicrap D, Boulanger A, et al. Non-neutralizing anti-FVIII antibodies: different binding specificity to different recombinant FVIII concentrates. *Haemophilia*. 2009; 15(1):374-376.
502. Viuff D, Barrowcliffe T, Ezban M, et al. Comparison of a new recombinant factor VIII product (N8) and Advate(registered trademark) in an international, multi-centre, randomized and blinded field study of simulated post infusion samples 349. *Haemophilia*. 2010; 16:28.
503. Viuff D, Barrowcliffe T, Saugstrup T, et al. International comparative field study of N8 evaluating factor VIII assay performance. *Haemophilia*. 2011; 17(4):695-702.
504. Vlot AJ, Wittebol S, Strengers PF, et al. Factor VIII inhibitor in a patient with mild haemophilia A and an Asn618-->Ser mutation responsive to immune tolerance induction and cyclophosphamide. *Br J Haematol*. 2002; 117(1):136-140.
505. von AC, Oldenburg J, Von DM, et al. Inhibitor development in patients with hemophilia A after continuous infusion of FVIII concentrates. *Ann N Y Acad Sci*. 2005; 1051(0077-8923 (Linking)):498-505.
506. Von Depka M. Managing acute bleeds in the patient with haemophilia and inhibitors: Options, efficacy and safety 1373. *Haemophilia, Supplement*. 2005; 11(1):18-23.
507. Walker I, Poon MC. Recombinant factor VIII concentrate. The MSAC, Canadian Hemophilia Society. Canadian Hemophilia Clinic Directors Group. *Lancet*. 1992; 339(8784):61-62.
508. Wang TY, Horng CT, Cheng SN, et al. Optic disc hemorrhages in a patient with hemophilia A. *Int J Hematol*. 2008; 87(5):550-552.
509. Wang X, Lu Y, Ding Q, et al. Haemophilia A in two unrelated females due to F8 gene inversions combined with skewed inactivation of X chromosome. *Thromb.Haemost*. 2009; 101(4):775-778.
510. Wang XF, Zhao YQ, Yang RC, et al. The prevalence of factor VIII inhibitors and genetic aspects of inhibitor development in Chinese patients with haemophilia A. *Haemophilia*. 2010; 16(4):632-639.
511. Wasielewski S. New recombinant factor VIII preparation for the treatment of hemophilia 2081. *Deutsche Apotheker Zeitung*. 1999; 139(24):37.
512. White GC, McMillan CW, Kingdon HS, et al. Use of recombinant antihemophilic factor in the treatment of two patients with classic hemophilia. *N Engl J Med*. 1989; 320(3):166-170.
513. White GC. Summary of clinical experience with recombinant factor VIII products—Recombine. *Ann Hematol*. 1994; 68 Suppl 3(0939-5555 (Linking)):S7-S8.
514. Wight J, Paisley S. The epidemiology of inhibitors in haemophilia A: a systematic review. *Haemophilia*. 2003; 9(4):418-435.
515. Windyga J, Lopaciuk S. Attempt to induce immune tolerance with low doses of factor VIII in hemophilia patients with factor VIII inhibitors 2109. *Acta Haematologica Polonica*. 1998; 29(2):195-200.
516. Windyga J, Lopaciuk S, Stefanska E, et al. Haemophilia in Poland 1359. *Haemophilia*. 2006; 12(1):52-57.
517. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, et al. Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States 234. *British journal of haematology*. 2011; 152(2):211-216.
518. Wolf DM, Rokicka-Milewska R, Lopaciuk S, et al. Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the factor VIII concentrate Haemoctin SDH in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2004; 10(5):438-448.
519. Wu R, Sun J, Zhang X, et al. Low dose secondary prophylaxis reduces joint and severe bleeding in severe and moderate hemophilia children: A multicenter pilot study in China 383. *Haemophilia*. 2010; 16:115-116.
520. Wu R, Luke KH, Poon MC, et al. Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: A pilot study in China 232. *Haemophilia*. 2011; 17(1):70-74.
521. Xafaki P, Pergantou H, Avgeri M, et al. Haemothorax: A complication of port-a-cath misuse in a child with severe haemophilia A 188. *Haemophilia*. 2011; 17(2):378.
522. Yamamoto K, Niiya K, Shigematu T, et al. Transient factor VIII inhibitor in a hemophilia patient after staphylococcal septic shock syndrome. *Int J Hematol*. 2000; 72(4):517-519.
523. Yee TT, Williams MD, Hill FG, et al. Absence of inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A after exposure to a single intermediate purity factor VIII product. *Thromb.Haemost*. 1997; 78(3):1027-1029.
524. Yee TT, Beeton K, Griffioen A, et al. Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia 1822. *Haemophilia*. 2002; 8(2):76-82.
525. Yeh DJ, Lee M, Park YD, et al. Surgical management of intractable epilepsy in children with hemophilia 2002. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*. 1999; 73(1-4):88-94.
526. Yoshioka A, Fukutake K, Takamatsu J, et al. Clinical evaluation of recombinant factor VIII preparation (Kogenate) in previously treated patients with hemophilia A: descriptive meta-analysis of post-marketing study data. *Int J Hematol*. 2006; 84(2):158-165.

527. Zanon E, Zerbinati P, Girolami B, et al. Frequent but low titre factor VIII inhibitors in haemophilia A patients treated with high purity concentrates. *Blood Coagulation & Fibrinolysis*. 1999; 10(3):117-120.
528. Zolla L, Timperio AM, Amici D, et al. Recombinant factor VIII concentrates: A comparative structural analysis 825. *Vox Sanguinis*. 2009; 96:241.
529. Zwart-van Rijkom JE, Plug I, Rosendaal FR, et al. The uptake of recombinant Factor VIII in the Netherlands. *Br J Haematol*. 2002; 119(2):332-341.

## 10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania w bazie Medline (przez PubMed)	78
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library	79
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE	85
Tabela 4.	Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznej	91
Tabela 5.	Wyniki wyszukiwania na stronach internetowych towarzystw zajmujących się hemofilią i innymi skazami krwotocznymi	97
Tabela 6.	Ocena wiarygodności badań RCT	102
Tabela 7.	Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych	103
Tabela 8.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Advate na podstawie opisów przypadków	104
Tabela 9.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Recombinate na podstawie opisów przypadków	122
Tabela 10.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Kogenate Bayer na podstawie opisów przypadków	123
Tabela 11.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Octanate na podstawie opisów przypadków	129
Tabela 12.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa preparatu Immunate na podstawie opisów przypadków	130
Tabela 13.	Przyczyny wykluczenia badań z analizy	130
Tabela 14.	Badania kliniczne w toku (wg ISRCTN) - czynnik VIII w leczeniu hemofilii A	132
Tabela 15.	Badania kliniczne w toku (wg ClinicalTrials.gov) - czynnik VIII w leczeniu hemofilii A	132
Tabela 16.	Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	133
Tabela 17.	Formularz oceny wiarygodności badań w skali Jadad	133
Tabela 18.	Formularz oceny wiarygodności badań NRCT	132
Tabela 19.	Formularz oceny wiarygodności badań RCT	133
Tabela 20.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań	134
Tabela 21.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych	134
Tabela 22.	Formularz ekstrakcji wyników z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	134