

ANEKS

RIXUBIS® (NONACOG GAMMA) W LECZENIU KRWAWIEŃ U PACJENTÓW Z HEMOFILIĄ B

Wersja 1.00



SPIS TREŚCI

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	6
2. DODATKOWE DANE DO PROBLEMU ZDROWOTNEGO	10
2.1. Obraz kliniczny.....	10
2.2. Towarzystwa zajmujące się problematyką hemofilii	10
3. FINANSOWANIE	12
4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH	14
4.1. Badania włączone do oceny skuteczności i bezpieczeństwa	14
4.2. Badania włączone wyłącznie do oceny farmakokinetyki	27
5. DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW	32
5.1. Skale pomiarowe.....	32
6. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	33
7. BADANIA KLINICZNE W TOKU	39
8. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ	43
8.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	43
8.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT	44
8.2.1. Skala Jadad	44
8.2.2. Skala RoB wg Cochrane Collaboration	44
8.3. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych nRCT	48
8.4. Formularze do ekstrakcji danych	49
8.4.1. Formularz do ekstrakcji badań obserwacyjnych.....	49
8.4.2. Formularz do ekstrakcji badań RCT.....	50
8.4.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań.....	51
9. BIBLIOGRAFIA	52
10. SPIS TABEL	62

INDEKS SKRÓTÓW

AE(s)	Zdarzenie/a niepożądane (<i>Adverse Event(s)</i>)
AHCDO	Związek Dyrektorów Ośrodków Leczenia Hemofilii w Kanadzie (<i>Australian Hemophilia Centers Directors Organization</i>)
ALT	Aminotransferaza alaninowa (<i>Alanine Aminotransferase</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AST	Aminotransferaza asparaginianowa (<i>Aspartate Aminotransferase</i>)
AUC	Pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia od czasu (<i>Area Under the Curve</i>)
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
B19	Parwovirus B19 (<i>Parvovirus B19</i>)
bd	Brak danych
BU	Jednostki Bethesda (<i>Bethesda Unit</i>)
CI95%	95-procentowy przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
C_{max}	Stężenie maksymalne (<i>Peak plasma concentration</i>)
EHC	Europejskie Konsorcjum Hemofilii (<i>European Hemophilia Consensus</i>)
EHAD	Europejskie Stowarzyszenie Hemofilii i Chorób Towarzyszących (<i>European Association of Hemophilia and associated Disorders</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (<i>European Medicines Agency</i>)
EQ-5D	Kwestionariusz oceny jakości życia w pięciu wymiarach (<i>Euro-Quality of Life five Dimensions Questionnaire</i>)
FDA	A amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków (<i>Food and Drug Administration</i>)
FIX	Czynnik krzepnięcia IX (<i>Factor IX</i>)

HB	Hemofilia B (<i>Hemophilia B</i>)
HAV	Wirus zapalenia wątroby typu A (<i>Hepatitis A Virus</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IR	Odzysk przyrostowy (<i>Incremental Recovery</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (<i>Intention-to-treat</i>)
MASAC	Medyczna i Naukowa Rada Narodowej Fundacji Hemofilii US (<i>Medical and Scientific Advisory Council US</i>)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Leczniczych (<i>Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency</i>)
mITT	Zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (<i>modified intention-to-treat</i>)
ml	Mililitr
MRT	Średni czas przebywania w organizmie (<i>Mean Residence Time</i>)
N	Liczebność próby
NICE	Brytyjska Agencja Oceny Technologii Medycznych (<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>non-Randomized Controlled Trial</i>)
OI	Okres Interwencji
p	wartość p, czyli miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (błąd α) (<i>p value</i>)
pdFIX	Osoczo pochodny koncentrat IX czynnika krzepnięcia (<i>Plasma-derived Factor IX</i>)
PLT	Liczba płytek krwi (<i>Platelet Count</i>)
PP	Analiza zgodna z protokołem (<i>Per Protocol</i>)

PT	Czas protrombinowy (<i>Prothrombin Time</i>)
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (<i>Randomized Controlled Trial</i>)
rFIX	Rekombinowany koncentrat IX czynnika krzepnięcia (<i>Recombinant Factor IX</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard Deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz do oceny jakości życia (<i>Short Form - 36</i>)
T^{1/2}	Okres półtrwania
TAT	Kompleks trobnina-antytrombina (<i>Thrombin-Antithrombin complex</i>)
TT	Czas trombinowy (<i>Thrombin Time</i>)
TXA	Kwas traneksamowy (<i>Tranexamic Acid</i>)
U	Jednostka międzynarodowa (<i>International Unit</i>)
ULN	Górna granica normy (<i>Upper limits of normal</i>)
UKHCDO	Organizacja skupiająca lekarzy zajmujących się leczeniem hemofilii w Wielkiej Brytanii (<i>United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organization</i>)
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Leczniczych i Preparatów Biobójczych
VAS	Wizualna skala analogowa (<i>Visual Analogue Scale</i>)
WFH	Światowa Federacja Hemofilii (<i>World Federation of Hemophilia</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA

Tabela 1.
Wyniki wyszukiwania bazy MEDLINE przez pubmed.com

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik
#1	"Hemophilia B"	4296
#2	"Haemophilia B"	850
#3	"Christmas disease"	323
#4	"factor IX deficiency" OR "F9 deficiency"	244
#5	"factor IX deficiencies" OR "F9 deficiencies"	4302
#6	"Plasma Thromboplastin Component Deficiency"	10
#7	"Hemophilia B Leyden"	27
#8	"Hemophilia B"[meSH]	3838
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	4580
#10	"Factor 9" OR "factor IX" OR PTC OR "Plasma Thromboplastin Component" OR "Christmas Factor" OR "Coagulation Factor IX" OR autoprothrombin	14 492
#11	"recombinant factor IX" OR rIX OR "r IX" OR "recombinant F" OR "r FIX" OR "r F IX" OR "r-F IX" OR rFIX OR (recombinant AND (factor OR concentrate)) OR "F IX"	97 203
#12	"nonacog gamma" OR Rixubis OR Bax326 OR nonacog	34
#13	BeneFIX OR "Nonacog alfa"	39
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	110 406
#15	#9 AND #14	2615
#16	[REDACTED]	1 213 904
#17	[REDACTED]	7 419 097
#18	[REDACTED]	2 715 215
#19	#16 OR #17 OR #18	9 528 623
#20	#15 AND #19	1188
#21	#20 Publication date from 1995/01/01	892
Data przeszukania: 25.08.2016		

Tabela 2.
Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE przez embase.com

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik
#1	'Hemophilia B' AND [embase]/lim	5 348
#2	'Haemophilia B' AND [embase]/lim	1165
#3	'Christmas disease' AND [embase]/lim	104
#4	'factor IX deficiency' OR 'F9 deficiency' AND [embase]/lim	257
#5	'factor IX deficiencies' OR 'F9 deficiencies' AND [embase]/lim	9
#6	'Plasma Thromboplastin Component Deficiency' AND [embase]/lim	0
#7	'Hemophilia B Leyden' AND [embase]/lim	32
#8	'hemophilia b'/exp AND [embase]/lim	4997
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	5600
#10	'factor 9' OR 'factor ix' OR ptc OR 'plasma thromboplastin component' OR 'christmas factor' OR 'coagulation factor ix' OR autoprothrombin AND [embase]/lim	21 533
#11	'recombinant factor ix' OR rIX OR 'r IX' OR 'recombinant F' OR 'r F IX' OR 'r-F IX' OR rFIX OR (recombinant AND (concentrate OR factor)) OR 'F IX' AND [embase]/lim	105 733
#12	'nonacog gamma' OR rixubis OR bax326 OR nonacog AND [embase]/lim	115
#13	benefix OR 'nonacog alfa' AND [embase]/lim	383
#14	#10 OR #11 OR #12 OR #13	124 221
#15	#9 AND #14	3 811
#16	[REDACTED]	1 073 825
#17	[REDACTED]	8 041 838
#18	[REDACTED]	2 283 945
#19	#16 OR #17 OR #18	9 875 463
#20	#15 AND #19	2206
#21	#20 AND [1-1-1995]/sd	1970
Data przeszukania: 25.08.2016		

Tabela 3.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane CENTRAL

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik
#1	"Hemophilia B"	140
#2	"Haemophilia B"	51

Lp.	Słowo kluczowe	Wynik
#3	"Christmas disease"	9
#4	"factor IX deficiency" OR "F9 deficiency"	8
#5	"factor IX deficiencies" OR "F9 deficiencies"	0
#6	"Plasma Thromboplastin Component Deficiency"	0
#7	"Hemophilia B Leyden"	0
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	158
#9	"Factor 9" OR "factor IX" OR PTC OR "Plasma Thromboplastin Component" OR "Christmas Factor" OR "Coagulation Factor IX" OR autoprothrombin	453
#10	"recombinant factor IX" OR rIX OR "r IX" OR "recombinant F" OR "r FIX" OR "r F IX" OR "r-F IX" OR rFIX OR (recombinant AND (factor OR concentrate)) OR "F IX"	4169
#11	"nonacog gamma" OR Rixubis OR Bax326 OR nonacog	21
#12	BeneFIX OR "Nonacog alfa"	15
#13	#9 OR #10 OR #11 OR #12	4524
#14	#8 AND #13	121
#15	#14 in Trials	97
Data przeszukania: 25.08.2016		

Tabela 4.
Wyniki przeszukania towarzystw zajmujących się tematyką hemofilii

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
PTHIT Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów	Hemofilia B, rixubis, nonacog gamma, rekombinowany czynnik IX, beneFIX	<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia: 18 • Rixubis: 0 • "Nonacog gamma": 0 • rekombinowany AND czynn k: 5 • BeneFIX: 0
WFH World Federation of Hemophilia	Hemophilia B, rixubis, nonacog gamma, recombinant AND factor IX, beneFIX	<ul style="list-style-type: none"> • "Hemophilia B": 647 • "Haemophilia B": 158 • Rixubis: 0 • "Nonacog gamma": 0 • Recombinant AND FIX: 73 • BeneFIX: 0
AHCDO Australian Hemophilia Centers Directors Organization	Hemophilia B, rixubis, nonacog gamma, recombinant IX, beneFIX	<ul style="list-style-type: none"> • "Hemophilia B": 0 • "Haemophilia B": 0 • Rixubis: 0 • "Nonacog gamma": 0 • Recombinant AND FIX: 1 • BeneFIX: 0
UKHCDO United Kingdom Hemophilia Center Doctor's Organization	Hemophilia B, rixubis, nonacog gamma, recombinant factor IX, beneFIX	<ul style="list-style-type: none"> • Hemophilia B: 3 • Haemophilia B: 40 • Rixubis: 0 • Nonacog gamma: 0 • Recombinant: 1 • BeneFIX: 0 • factor IX: 4

Towarzystwo	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania	Wyniki
EHC European Haemophilia Consortium	Hemophilia B, rixubis, nonacog gamma, recombinant factor IX, beneFIX	<ul style="list-style-type: none"> • "Hemophilia B": 0 • "Haemophilia B": 10 • Rixubis: 0 • "Nonacog gamma": 0 • Recombinant factor IX: 4 • BeneFIX: 0
MASAC Medical and Scientific Advisory Council USA	Hemophilia B, rixubis, nonacog gamma, recombinant factor IX, beneFIX	<ul style="list-style-type: none"> • "Hemophilia B": 888 • "Haemophilia B": 63 • Rixubis: 4 • "Nonacog gamma": 0 • "Recombinant factor IX": 29 • BeneFIX: 8
Data przeszukania: 17.08.2016		

Tabela 5.
Słowa kluczowe zastosowane w celu wyszukania opracowań wtórnych i alertów dotyczących bezpieczeństwa

Źródło informacji medycznej	Słowa kluczowe lub sposób wyszukiwania
FDA, MHRA, EMA, TGA URPL	Hemophilia B, rixubis, benefix, immunine, octanine, berinin, mononine, nonacog gamma, nonacog alfa
Strony producentów leku	<i>W zależności od strony producenta leku stosowano słowa kluczowe (w języku polskim i/lub angielskim) odnoszące się do substancji czynnych lub nazw handlowych leków</i>

2. DODATKOWE DANE DO PROBLEMU ZDROWOTNEGO

2.1. Obraz kliniczny

Tabela 6.
Procedury eliminacji stosowane w produkcji koncentratów czynników krzepnięcia krwi [1]

Procedura eliminacji	Zalety	Wady
Rozpuszczalnik/detergent	<ul style="list-style-type: none"> skuteczna w stosunku do wirusów z otoczką lipidową (HIV, HBV, HCV), brak wpływu na aktywność czynników krzepnięcia. 	<ul style="list-style-type: none"> brak skuteczności w stosunku do wirusów bez otoczki lipidowej (B19, HAV), wymaga eliminacji rozpuszczalnika i detergentu z produktu końcowego
Pasteryzacja	<ul style="list-style-type: none"> potencjalna skuteczność w stosunku do wirusów posiadających otoczkę lipidową i pozbawionych otoczki lipidowej (np. HAV) 	<ul style="list-style-type: none"> ochrona wirusów przed zniszczeniem (albumina ludzka) brak skuteczności w stosunku do B19 możliwość wytworzenia neoantygenów stymulujących syntezę przeciwciał dla czynnika VIII
Ogrzewanie w parze pod zwiększonym ciśnieniem	<ul style="list-style-type: none"> inaktywacja wirusów posiadających otoczkę lipidową i pozbawionych otoczki lipidowej (np. HAV) 	<ul style="list-style-type: none"> brak inaktywacji B19 możliwe przeniesienie HCV i HGV
Ogrzewanie produktu końcowego	<ul style="list-style-type: none"> inaktywacja wirusów posiadających otoczkę lipidową i pozbawionych otoczki lipidowej (np. HAV) 	<ul style="list-style-type: none"> brak inaktywacji B19 utrata aktywności czynnika krzepnięcia (10-20%)
Nanofiltracja 15 nm ^a	<ul style="list-style-type: none"> eliminacja większości wirusów (np. HAV, B19) eliminacja prionów (niepotwierdzone) brak wpływu na aktywność czynników krzepnięcia. 	<ul style="list-style-type: none"> brak możliwości zastosowania w przypadku czynników o dużej masie cząsteczkowej (np. VIII)
Nanofiltracja 35 nm ^b	<ul style="list-style-type: none"> zastosowanie w toku produkcji czynników VII i vWF 	<ul style="list-style-type: none"> wymaga dodatkowych testów na obecność drobnych wirusów w tym HBV i HCV

B19 – parwowirus B19; HAV – wirus zapalenia wątroby typu A; HIV – ludzki wirus niedoboru odporności; HBV – wirus zapalenia wątroby typu B; HCV – wirus zapalenia wątroby typu C; HGV – wirus zapalenia wątroby typu G; vWF – czynnik von Willebranda

a) filtracja przez błony zawierające pory o średnicy 15 nm;

b) filtracja przez błony zawierające pory o średnicy 35 nm;

2.2. Towarzystwa zajmujące się problematyką hemofilii

Tabela 7.
Towarzystwa zajmujące się problematyką hemofilii

Towarzystwo	Strona internetowa
PTHIT Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów	http://pthit.pl/
WFH World Federation of Hemophilia	http://www.wfh.org/
AHCDO	http://www.ahcdo.org.au/

Towarzystwo	Strona internetowa
Australian Hemophilia Centers Directors Organization	
UKHCDO United Kingdom Hemophilia Center Doctor(s) Organization	http://www.ukhcdo.org/
EHC European Hemophilia Consortium	http://www.ehc.eu/
MASAC Medical and Scientific Advisory Council	https://www.hemophilia.org

3. FINANSOWANIE

Tabela 8.
Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu hemofilia B, w ramach Programu Lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”

Substancja czynna	Nazwa/postać/dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN	Grupa limitowa	Urzędowa cena zbytu	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Koncentraty osoczopochodnych czynników krzepnięcia IX									
Factor IX coagulationis humanus	Berinin P 1200 , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 1200 U	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. po 10ml + 1 zest	5909990930500	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	3028,92	2571,91	B.15.	bezpłatne	0
Factor IX coagulationis humanus	Berinin P 600 , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 600 U	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. po 5ml + 1 zest	5909990930562	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1514,46	1285,96	B.15.	bezpłatne	0
Factor IX coagulationis humanus	Immunine 1200 U , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1200 j.m	1 zest.	5909990645220	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1902,96	1998,11	B.15.	bezpłatne	0
Factor IX coagulationis humanus	Immunine 600 U , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 600 j.m	1 zest.	5909990643110	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	951,48	999,05	B.15.	bezpłatne	0
Factor IX coagulationis humanus	Mononine , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań lub infuzji, 500 U/ml	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. po 5ml + 1 zest	5909990623549	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1379,61	1071,63	B.15.	bezpłatne	0

Factor IX coagulationis humanus	Mononine , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 U/ml	1 fiol. z prosz. + 1 fiol. z rozp. po 10ml + 1 zest	5909990623563	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	2759,23	2143,26	B.15.	bezpłatne	0
Factor IX coagulationis humanus	Octanine F 1000 U , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 U	1 fiol.	5909990799374	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	2041,20	2143,26	B.15.	bezpłatne	0
Factor IX coagulationis humanus	Octanine F 500 U , proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 U	1 fiol.	5909990799367	1091.2, Factor IX coagulationis humanus	1020,60	1071,63	B.15.	bezpłatne	0
Koncentraty rekombinowanych czynników krzepnięcia IX									
Nonacog alfa	BeneFIX , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 250 U	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zest.	5909990057184	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	675,00	708,75	B.15.	bezpłatne	0
Nonacog alfa	BeneFIX , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 500 U	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zest.	5909990057191	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	1350,00	1417,50	B.15.	bezpłatne	0
Nonacog alfa	BeneFIX , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1000 U	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zest.	5909990057207	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	2700,00	2835,00	B.15.	bezpłatne	0
Nonacog alfa	BeneFIX , proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 2000 U	1 fiol. + 1 amp.-strz. + 1 zest.	5909990057221	1091.1, Factor IX coagulationis humanus recombinante	5400,00	5670,00	B.15.	bezpłatne	0

4. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

4.1. Badania włączone do oceny skuteczności i bezpieczeństwa

PAEDIATRIC (Urański 2014) [2–4]				
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kohortowe fazy II/III, oceniające farmakokinetykę oraz skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Rixubis, stosowanego w profilaktyce krwawień u uprzednio leczonych pacjentów <12 r.ż. z ciężką lub umiarkowaną hemofilią B				
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia		
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci w wieku <12 lat z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B Wcześniejsze stosowanie FIX (≥150 dni ekspozycji u pacjentów w wieku 6–12 lat, ≥50 dni ekspozycji u pacjentów <6 lat) Brak obecności inhibitorów przeciw FIX w wywiadzie Poziom limfocytów CD4 ≥200/mm³ Brak alergicznej reakcji na FIX, chorób zakrzepowych, fibrynolizy lub zespołu rozlanego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego w wywiadzie 		bd		
Oceniane punkty końcowe				
<ul style="list-style-type: none"> Roczna częstość krwawień Odpowiedź hemostatyczna Farmakokinetyka Trombogenicność Immunogenicność Badania laboratoryjne AEs 				
Charakterystyka populacji				
Podgrupa	Wszyscy pacjenci	wiek <6 lat	wiek 6–12 lat	
Liczba pacjentów	23	11	12	
Wiek w latach – mediana [zakres]	7,1 [1,8–11,8]	3,4 [1,8–6,0]	10,4 [7,1–11,8]	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	23/23 (100%)	11/11 (100%)	12/12 (100%)	
Odsetek dzieci (% pacjentów poniżej 18 r.ż.)	23/23 (100%)	11/11 (100%)	12/12 (100%)	
Postać hemofilii (% pacjentów)	Łagodna	0/23 (0%)		
	Umiarkowana	bd		
	Ciężka	bd		
Wcześniejsze leczenie	rFIX	23/23 (100%)		
	pdFIX			
	Profilaktyka	16/23 (69,6%)	8/23 (34,8%)	8/23 (34,8%)
	Doraźne	1/23 (4,3%)	1/23 (4,3%)	0/23 (0%)
	profilaktyka i leczenie na żądanie	6/23 (26,1%)	2/23 (8,7%)	4/23 (17,4%)
Czas trwania wcześniejszej terapii	bd			

PAEDIATRIC (Urański 2014) [2–4]			
Artropatia stawowa, n(%)	4/23 (17%)	0%	4/12 (30%)
Interwencja			
Interwencje	75±5U/kg w pierwszym podaniu do celów oceny farmakokinetyki, a następnie 50U/kg 2x/tydz. Rixubis		
Okres leczenia (mediana [zakres])	≥6 miesięcy lub ≥50 dni ekspozycji na dawkę 50 U/kg		
Okres obserwacji (mediana [zakres])	7,5 mies. (4,3–10,6)	7,8 mies. (7,2–8,9)	7,4 mies. (4,3–10,6)
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA		
Kierunek obserwacji	Prospektywny		
Utrata z badania (%)	bd		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	ITT		
Ocena w skali NICE	7/8		
Lokalizacja badania	Europa i Azja		
Sponsor badania	Baxter BioScience		

PIVOTAL (Windyga 2014) [5–8]

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie fazy I/III obejmujące:

- randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie skrzyżowane zaprojektowane w celu oceny porównawczej farmakokinetyki oraz skuteczności i bezpieczeństwa preparatów Rixubis oraz BeneFIX w profilaktyce pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B
- ramion oceniających skuteczność i bezpieczeństwo preparatu Rixubis podawanego w schemacie leczenia profilaktycznego lub doraźnego

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek 12–65 lat 2. Ciężka (FIX <1%) lub umiarkowana (FIX 1–2%) postać hemofilii B 3. Wcześniejsze leczenie koncentratami pdFIX lub rFIX przez min. 150 dni ekspozycji 4. Brak inhibitora przeciw FIX w wywiadzie 5. Gotowość do stosowania profilaktyki przez min. 6 mies. 6. Kwalifikacja do leczenia na „na żądanie”: min. ≥ 12 udokumentowanych epizodów krwawienia leczonych min. 12 miesięcy, gotowość do otrzymywania leczenia w tej formie przez cały czas trwania badania. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Inhibitor FIX o mianie ≥ 0,6 U Bethesda w dowolnym czasie przed skринingiem lub na etapie skринingu 2. Waga < 35 lub < 120 kg 3. Wystąpienie reakcji alergicznej, np. reakcji anafilaktycznej po podaniu koncentratu czynnika IX 4. Nadwrażliwość na białka chemiczne lub rekombinowaną furynę 5. Historia choroby zakrzepowej, fibrynolizy lub rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego.
Oceniane punkty końcowe	

- Parametry farmakokinetyczne
- Skuteczność hemostatyczna
- Roczna częstość krwawień
- Zużycie leku
- Obecność inhibitora przeciwko FIX
- Badania laboratoryjne
- Jakość życia
- AEs

PIVOTAL (Windyga 2014) [5–8]					
Charakterystyka populacji					
Ramię badania	Badanie RCT (Rixubis vs. BeneFIX)	Badanie nRCT (Rixubis)		Ogółem	
		profilaktyka ^a	leczenie dorażne		
Wcześniejsze leczenie		bd (pdFIX lub rFIX)			
Liczba pacjentów	25 ^a	56	14	73	
Odsetek mężczyzn	100%	100%	100%	100%	
Wiek w latach, średnia [zakres]	bd	bd	bd	33 (12–59)	
Odsetek dzieci (wiek <16 lat)	4%	4%	7%	3/73 (4,1%)	
Postać hemofilii	Łagodna	0%	0%	0%	
	Umiarkowana	13/25 (52%)	27/56 (48%)	4/14 (29%)	34/73 (47%)
	Ciężka	12/25 (48%)	29/56 (52%)	10/14 (571%)	39/73 (53%)
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)		bd	bd	bd	
Wcześniejsza terapia [%]	na żądanie	6/25 (24%)	14/56 (25%)	13/14 (93%)	27/73 (37%)
	profilaktyka	3/25 (12%)	11/56 (20%)	0	13/73 (17,8%)
	profilaktyka i leczenie na żądanie	16/25 (64%)	31/56 (55%)	1 (7%)	33/73 (45,2%)
Artropatia (% pacjentów)		25/25 (100%)	48/56 (86%)	14/14 (100%)	64/73 (88%)
Interwencja i komparator					
Schemat badania	Metodologia	Badanie RCT skrzyżowane (Rixubis vs. BeneFIX)		Badanie otwarte nRCT (Rixubis)	
	Schemat terapii	profilaktyka	profilaktyka	leczenie dorażne	
	n (%)	31	39	15	
Interwencje	<ul style="list-style-type: none"> Rixubis 2x/tydz. BeneFIX 		Rixubis	Rixubis	
Kointerwencje		bd	bd	bd	
Mediana okresu interwencji [mies.]	7,7 miesięcy obejmujących 52 dni ekspozycji				
Mediana okresu obserwacji [mies.]	7,7 miesięcy				
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA		IVA	IVA	
Randomizacja	TAK		NIE	NIE	
Kierunek badania	Prospektywne		Prospektywne	Prospektywne	
Ukrycie kodu alokacji	bd		nd	nd	
Zaślepienie	TAK		NIE	NIE	
Utrata z badania (%)	5/31 (16%)		10/39 (26%)	1/15 (7%)	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>equivalence</i>		nd	nd	
Metoda analizy wyników	PP		PP	PP	

PIVOTAL (Windyga 2014) [5–8]			
Ocena wiarygodności badania	3/5 (Jadad)	7/8 (NICE)	7/8 (NICE)
Lokalizacja badania	międzynarodowe		
Sponsor badania	Baxter		

- a) Pacjenci leczeni preparatem Rixubis ≥ 3 miesiące, w tym uczestnicy badania RCT
b) Liczba pacjentów włączonych do badania randomizowanego wynosiła 31.

Roth 2001 [9]

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie, oceniające farmakokinetykę oraz skuteczność i bezpieczeństwo rFIX (BeneFIX) podawanego wcześniej leczonym pacjentom z ciężką lub umiarkowaną hemofilią B w ramach:

- profilaktyki krwawień,
- leczenia na żądanie (z lub bez terapii profilaktycznej),
- w leczeniu okołozabiegowym.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Ciężką (aktywność FIX <1 U/dl) lub umiarkowaną hemofilią B (aktywność FIX 1-5U/dl) 2. Wcześniejsze leczenie oczyszczonym pdFIX	1. Inhibitor czynnika IX lub odpowiedź anafilaktyczna na produkty zawierające czynnik IX w wywiadzie 2. Zakażenie HIV z poziomem limfocytów CD4 <400/ μ l 3. Poziom AIAT w osoczu 5-krotnie przekraczający normę 4. Poziom bilirubiny w osoczu >2mg/dl 5. Poziom kreatyniny w osoczu przekraczający normę 1,25- krotnie 6. Liczba płytek krwi <140 000/ μ l

Oceniane punkty końcowe

- efektywność hemostatyczna
- trombogenność
- badania laboratoryjne
- dawkowanie
- transmisja wirusów
- status inhibitorów
- AEs

Charakterystyka populacji

Liczba pacjentów	56	
Wiek w latach – mediana [zakres]	23 (4–56)	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	56/56 (100%)	
Odsetek dzieci (% pacjentów poniżej 18. r.ż.)	bd	
Postać hemofilii (% pacjentów)	Łagodna	0/56 (0%)
	Umiarkowana (FIX 1-5U/dl)	10/56 (18%)
	Ciężka (FIX <1U/dl)	46/56 (82%)
Wcześniejsze leczenie	rFIX	bd
	pdFIX	100%
Czas trwania wcześniejszej terapii n (%)	20-100 dni ekspozycji	8/56 (14%)
	100-250 dni ekspozycji	22/56 (39%)
	>250 dni ekspozycji	26/56 (46%)

Interwencja i komparator

Schemat badania	Schemat terapeutyczny	terapia na żądanie ^{ab}	profilaktyka rutynowa lub tymczasowa ^c	profilaktyka okołozabiegowa ^a
-----------------	-----------------------	----------------------------------	---	--

Roth 2001 [9]			
n(%)	55/56 (98,2%)	47/56 (83,9%)	20/56 (35,7%)
Interwencje	rFIX		
Kointerwencje	bd		
Okres leczenia (mediana [zakres])	41 dni (3–195)	24 dni (1–492)	9 dni (1–62)
Okres obserwacji (mediana [zakres])	24 mies.		
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA		
Kierunek obserwacji	Prospektywny		
Utrata z badania (%)	5/56 (10%)		
Testowana hipoteza wyjściowa	bd		
Metoda analizy wyników	PP		
Ocena w skali NICE	7/8		
Lokalizacja badania	Ameryka Pn. i Europa		
Sponsor badania	Genetics Institute, Cambridge, MA		

a) wyniki analiz nieuwzględnione w ramach analizy efektywności klinicznej,

b) terapia na żądanie podawana w przypadku wystąpienia krwawień zarówno u chorych z i bez leczenia profilaktycznego

c) w analizie efektywności klinicznej uwzględniono wyniki 19 pacjentów leczonych w ramach rutynowej profilaktyki krwawień

Shapiro 2005 [10]

Wieloośrodkowe, prospektywne badanie, oceniające farmakokinetykę oraz skuteczność i bezpieczeństwo rFIX (BeneFIX) podawanego wcześniej nieleczonym pacjentom z ciężką lub umiarkowaną hemofilią B w ramach:

- profilaktyki krwawień,
- leczenia na żądanie (z lub bez terapii profilaktycznej),
- w leczeniu okołozabiegowym.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniej nieleczeni pacjenci z umiarkowaną (aktywność FIX 1-3U/dl) lub ciężką hemofilią B (aktywność FIX <1U/dl) 2. Właściwa funkcja wątroby (z wyjątkiem hiperbilirubinemii u noworodków) i nerek (poziom kreatyniny w osoczu $\leq 1,25$ dopuszczalnej górnej granicy) 3. Unormowany poziom płytek krwi 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wcześniejsze leczenie z wykorzystaniem krwi lub produktów krwiopochodnych 2. Obecność inhibitora przeciwko FIX 3. Inne niż hemofilia B zaburzenia krzepnięcia (z wyjątkiem niedoboru witaminy K u noworodków) 4. Infekcja HIV-1 lub 2, HAV, HBV lub HCV 5. Poważne schorzenie lub sytuacja społeczna 6. Przyjmowanie badanego leku w ciągu 30 dni przed włączeniem do badania

Oceniane punkty końcowe

- skuteczność hemostatyczna
- dawkowanie
- krwawienia przełomowe (*breakthrough*)
- rodzaj przeprowadzanych zabiegów
- badania laboratoryjne
- AEs

Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów	63 ^a
Wiek w mies. – mediana [zakres]	9 (0–168)
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	62/63 (98,4)

Shapiro 2005 [10]					
Odsetek dzieci (% pacjentów poniżej 18 r.ż.)		63/63 (100%)			
Postać hemofilii (% pacjentów)	Łagodna	0/63 (0%)			
	Umiarkowana (FIX 1-3%)	40/63 (63,5%)			
	Ciężka (FIX <1%)	22/63 (34,9%)			
Wcześniejsze leczenie	rFIX	(0%)			
	pdFIX	(0%)			
Czas trwania wcześniejszej terapii n (%)		(0%)			
Interwencja i komparator					
Schemat badania	Schemat terapeutyczny	Terapia na żądanie ^{bc}	Profilaktyka rutynowa lub tymczasowa ^d	Profilaktyka okołozabiegowa ^b	Ogółem
	n (%)	54/63 (85,7%)	42/63 (66,7%)	23/63 (36,5%)	56/63 (89%)
Interwencje			rFIX		
Okres leczenia (mediana [zakres])		19 dni ekspozycji [1; 107]	71,5 dni ekspozycji [1; 212]	4 dni ekspozycji [1; 20]	93,5 dni ekspozycji [1-225]
Okres obserwacji (mediana [zakres])		37 mies. (4–64)			
Metodyka					
Typ i podtyp badania wg AOTM			IVA		
Kierunek obserwacji			Prospektywny		
Utrata z badania (%)			23/63 (36,5%)		
Testowana hipoteza wyjściowa			bd		
Metoda analizy wyników			mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku)		
Ocena w skali NICE			7/8		
Lokalizacja badania			Ameryka Pn. i Europa		
Sponsor badania			Wyeth Research		

a) do badania włączono początkowo 67 pacjentów, jednak 4 z nich nie otrzymało żadnej dawki leczenia;

b) wyniki analiz nieuwzględnione w ramach analizy efektywności klinicznej;

c) terapia na żądanie podawana w przypadku wystąpienia krwawień zarówno u chorych z i bez leczenia profilaktycznego

d) w analizie efektywności klinicznej uwzględniono wyniki 32 pacjentów leczonych w ramach rutynowej profilaktyki krwawień

Valentino 2014 [11–13]	
Wieloośrodkowe, randomizowane, badanie skrzyżowane otwartej próby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo preparatu BeneFIX stosowanego w leczeniu doraźnym krwawień oraz w profilaktyce u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Mężczyźni z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B (aktywność FIX ≤2%)	1. Profilaktyka FIX przed włączeniem do badania
2. Wiek 6–65 lat	2. Zakażenie HIV (poziom limfocytów CD4 <200/μl)
3. Co najmniej 12 krwawień (w tym ≥6 krwawień dostawowych) w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania	3. Niewydolność nerek lub wątroby
	4. Czas protrombinowy >1,5-krotnie przekraczający górną granicę normy
	5. Liczba płytek krwi <150 000/μl
	6. Duży zabieg chirurgiczny lub ortopedyczny planowany lub wykonany w 3

Valentino 2014 [11–13]

- mies. przed włączeniem do badania
7. Inhibitor FIX w wywiadzie
 8. Zaburzenia krwawienia inne niż hemofilia B
 9. Choroba zapalna (np. reumatoidalne zapalenie stawów)
 10. Znana nadwrażliwość na FIX lub białka chemiczne

Oceniane punkty końcowe

- Roczna częstość epizodów krwawienia w czasie profilaktyki
- Skuteczność hemostatyczna
- Liczba infuzji koniecznych do zatrzymania krwawienia
- Badania laboratoryjne
- AEs
- Wpływ pór roku na częstotliwość krwawień (w leczeniu doraźnym)
- Poziom bólu w ocenie pacjenta (w leczeniu doraźnym)

Charakterystyka populacji

Liczba pacjentów	50	
Wiek w latach, średnia (SD)	27,7 (13,9)	
Odsetek mężczyzn	50/50 (100%)	
Odsetek dzieci	bd	
Postać hemofilii	Łagodna	0/50 (0%)
	Umiarkowana	bd
	Ciężka	bd
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	bd	
Wcześniejsza terapia [%]	rFIX	bd
	pdFIX	bd
Artropatia (% pacjentów)	40/50 (80%)	

Interwencja i komparator

Schemat badania	Metodologia	Badanie RCT skrzyżowane (Rixubis vs. BeneFIX)	
	Schemat terapii	Profilaktyka I	Profilaktyka II
Interwencje	Faza lead-in	BeneFIX w ramach leczenia doraźnego przez 16 tyg.	
	Faza RCT (2x)	BeneFIX 50 U/kg 2x/tyg.	BeneFIX 100 U/kg/tyg.
	Faza wash-out	BeneFIX w ramach leczenia doraźnego przez 8 tyg.	
Kointerwencje	bd	bd	bd
Okres interwencji [dni]	30,1 dni ekspozycji w ramach profilaktyki	15,5 dni ekspozycji w ramach profilaktyki	

Metodyka

Typ i podtyp badania wg AOTM	IIA
Randomizacja	TAK
Metoda randomizacji	System elektroniczny
Kierunek obserwacji	Prospektywny
Ukrycie kodu alokacji	NIE
Zaślepienie	NIE

Valentino 2014 [11–13]	
Utrata z badania (%)	6/50 (12%)
Testowana hipoteza wyjściowa	superiority
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)
Ocena wiarygodności badania ^a	3/5
Lokalizacja badania	Ameryka Pn. i Europa
Sponsor badania	Pfizer

a) ocena w skali Jadad dla etapu randomizowanego, etap leczenia doraźnego bez randomizacji oceniano w skali NICE na 7 punktów z 8 możliwych.

Lambert 2007 [14]

Jednoramienne, badanie zaprojektowane w celu oceny parametrów farmakokinetycznych, skuteczności i bezpieczeństwa rFIX (BeneFIX o zmienionej formule^a) w profilaktyce i terapii „na żądanie” pacjentów z umiarkowanie ciężką i ciężką postacią hemofilii B.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 12 lat 2. Umiarkowana lub ciężka (FIX $\leq 2\%$) postać hemofilii B 3. Wcześniejsze leczenie FIX min. przez 150 dni ekspozycji 4. Brak inhibitora FIX w wywiadzie i w momencie rekrutacji ($\geq 0,6$ B.U.) 5. Prawidłowa funkcja wątroby, nerek (AlAT, AspAT, bilirubina $\leq 2,5$ razy górnej granicy normy, kreatynina w surowicy $\leq 1,25$ razy górnej granicy normy) i układu immunologicznego (liczba limfocytów CD4 $> 400 \mu\text{l}^{-1}$) 6. czas protrombinowy $\leq 1,25$ razy górnej granicy normy, 7. liczba płytek krwi $> 100\ 000 \text{ mm}^{-3}$ 	bd

Oceniane punkty końcowe
<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne (C_{max}, t_{1/2}, AUC, odzysk <i>in vivo</i>), • Częstość krwawień, • Wyniki laboratoryjne • Bezpieczeństwo (AEs)

Charakterystyka populacji			
Liczba pacjentów	34		
Wiek w latach (średnia [zakres])	28,32 [12; 61]		
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	bd		
Odsetek dzieci (% pacjentów)	bd		
Postać hemofilii	Łagodna	0	
	Umiarkowana	0	
	Ciężka	100%	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	bd		
Wcześniejsze leczenie	n (%)	100%	
	Średnia liczba dni ekspozycji (SD)	523,4 (472,2)	
Interwencja i komparator			
Schemat badania	Schemat terapii	Profilaktyka	Leczenie doraźne
	n (%)	15	20

Lambert 2007 [14]		
Interwencja/dawka	BeneFIX w średniej dawce 60,4 U/kg	BeneFIX w średniej dawce 77,9 U/kg
Kointerwencje	bd	bd
Okres leczenia (mediana [zakres])	38 dni ekspozycji [15; 67]	5 dni ekspozycji [1; 27]
Okres obserwacji	6 miesięcy	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA	
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Utrata z badania, n (%)	9/34 (26,4%)	
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>bioequivalence</i> dla oceny parametrów farmakokinetycznych	
Metoda analizy wyników	mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali ≥ 1 dawkę leku)	
Ocena w skali NICE	7/8	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe	
Sponsor badania	Wyeth	

a) Preparat o zwiększonej sile jonowej w stosunku do produktu oryginalnego.

Monahan 2010 [15]	
Wieloośrodkowe, jednoramienne badanie otwartej próby oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania rFIX (BeneFIX).	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Ciężka postać hemofilii B (aktywność FIX $\leq 1\%$), 2. Wiek < 6 lat, 3. Prawidłowa funkcja nerek i wątroby, 4. Czas potrombinowy ≤ 1.25 górnej granicy normy 5. PLT $\geq 100\ 000/\mu\text{l}$ 	Inhibitor FIX w wywiadzie
Oceniane punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> • Częstość występowania krwawień, • Ogólna ocena skuteczności terapii przez badacza, • Parametry farmakologiczne (Odzysk, AUC, C_{max}, $T^{1/2}$, CL), • Profil bezpieczeństwa. 	
Charakterystyka populacji	
Liczba pacjentów	25
Wiek w latach – mediana [zakres]	2,0 [0,6-4,0]
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	bd
Odsetek dzieci (% pacjentów poniżej 18 r.ż.)	100%

Monahan 2010 [15]		
Postać hemofilii (% pacjentów)	Łagodna	0%
	Umiarkowana	0%
	Ciężka (FIX \leq 1%)	100%
Wcześniejsze leczenie	rFIX	24/25 (96%)
	pdFIX	
Czas trwania wcześniejszej terapii n (%)	0 dni	1 (4)
	<20 dni ekspozycji	6 (24)
	\geq 20 dni ekspozycji	18 (72)
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Profilaktyka ^a	
Interwencje	rFIX (BeneFIX)	
Okres leczenia (mediana [zakres])	31,3 [7,9-65,3] tygodni	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA	
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Utrata z badania (%)	2 (8%) przyczyny utraty z badania opisane prawidłowo	
Testowana hipoteza wyjściowa	bd	
Metoda analizy wyników	Sk: PP Bp: mITT (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali \geq 1 dawkę leku)	
Ocena w skali NICE	6/8	
Lokalizacja badania	Międzynarodowe, wieloośrodkowe	
Sponsor badania	Pfizer (Wyeth)	

a) analizowano 22 pacjentów, w tym 18 osób stosowało wyłącznie profilaktykę, natomiast u 4 pacjentów, początkowo przyjmujących leczenie doraźne, zmieniono leczenie na profilaktykę.

Korth-Bradley 2016 [16]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie otwartej próby oceniające skuteczność, bezpieczeństwo oraz farmakokinetykę preparatu nonacog alfa u pacjentów wcześniej leczonych z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Pacjenci powyżej 12 roku życia z umiarkowaną ciężką bądź ciężką hemofilią B (FIX \leq2%) Pacjenci wcześniej leczeni przez co najmniej 150 dni jakimkolwiek preparatami FIX Odpowiednia funkcja nerek, wątroby, układu odpornościowego (ALT, AST lub bilirubina całkowita \leq2,5 x ULN, kreatynina w surowicy \leq1,25 x ULN, całkowity poziom CD4 >400/μL) Czas protrombinowy \leq1,25 x ULN, liczba płytek krwi \geq100 000/μL. Zgoda na udział w badaniu 	<ol style="list-style-type: none"> Obecność inhibitorów FIX w momencie skriningu bądź w wywiadzie

Korth-Bradley 2016 [16]			
Oceniane punkty końcowe			
<ul style="list-style-type: none"> • Parametry farmakokinetyczne • Skuteczność profilaktyki (liczba epizodów krwawienia, liczba dni pomiędzy infuzją a epizodem krwawienia, ilość krwawień w okresie 30 dni) • Skuteczność ogółem (zakres ekspozycji, średnia dawka, liczba infuzji na każdy epizod krwawienia) • Obecność inh bitora FIX • AEs 			
Charakterystyka populacji			
Liczba pacjentów		23	
Wiek w mies. – mediana [zakres]		27,4 [12–59]	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)		100	
Odsetek dzieci (% pacjentów poniżej 18 r.ż.)		bd	
Postać hemofilii (% pacjentów) ^a	Łagodna	bd	
	Umiarkowana (FIX 1–5%)	bd	
	Ciężka (FIX ≤1%)	bd	
Wcześniejsze leczenie, n (%)		100	
Wcześniejsze leczenie (średnia liczba dni ekspozycji na FIX [SD])		480 (484)	
Interwencje			
Schemat badania	Schemat terapii	Leczenie dorażne	Profilaktyka
	n (%)	8 (34,8%) ^a	15 (65,2%)
Interwencje / dawka		BeneFIX / 1 lub 2 x/tydz.	
Okres leczenia		6–12 miesięcy (min. 30 dni ekspozycji)	
Okres obserwacji (mediana [zakres])		29,4 tygodnie [21,3–62,0]	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTM		IVA	
Kierunek obserwacji		Prospektywny	
Utrata z badania (%)		1/23 (4,3%)	
Testowana hipoteza wyjściowa		<i>bioequivalence</i> dla oceny parametrów farmakokinetycznych	
Metoda analizy wyników		mITT (w odniesieniu do skuteczności: analizowano pacjentów z co najmniej 30 dniami ekspozycji; w odniesieniu do bezpieczeństwa: analizowano pacjentów, którzy otrzymali ≥1 dawkę leku)	
Ocena w skali NICE		6/8	
Lokalizacja badania		wieloośrodkowe	
Sponsor badania		Pfizer	

a) Spośród 21 pacjentów, u których oceniano skuteczność, łącznie 18 chorych otrzymało leczenie dorażne, jednak część z nich leczona była także profilaktycznie i została włączona w analizę wyników dla tej podgrupy.

Kavakli 2016 [17]

Wieloośrodkowe badanie otwartej próby, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki preparatem nonacog alfa (BeneFIX) w porównaniu ze stosowaniem tego preparatu doraźnie u pacjentów z umiarkowaną bądź ciężką hemofilią typu B

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> Mężczyźni w wieku 12–65 lat z umiarkowaną bądź ciężką hemofilią B (FIX \leq2%) \geq12 epizodów krwawienia w okresie 12 miesięcy przed skringiem (w tym 6 krwawień dostawowych) Wcześniejsze leczenie koncentratami FIX (min. 100 dni ekspozycji) 	<ol style="list-style-type: none"> Obecność inhibitorów FIX podczas skringu lub w wywiadzie Profilaktyka preparatem FIX w okresie 12 miesięcy przed skringiem Przebyty (w ciągu ostatnich 3 miesięcy) lub planowany duży zabieg chirurgiczny lub zabieg ortopedyczny Czas protrombinowy $>1,5 \times$ ULN, INR $> 1,5$ Liczba płytek krwi $<100\ 000/\mu\text{L}$

Oceniane punkty końcowe

- Roczna częstość epizodów krwawienia
- Odpowiedź na leczenie dorażne (dla wszystkich krwawień)
- Liczba infuzji koniecznych do zatrzymania krwawienia
- Liczba spontanicznych, nieurazowych krwawień w ciągu 48 godzin od profilaktycznej dawki
- Średnia dawka podawana w infuzji
- Średnie roczne zużycie FIX
- Występowanie efektów terapeutycznych poniżej oczekiwań (dla leczenia dorażnego: brak odpowiedzi na dwie kolejne infuzje podawane w odstępach 24-godzinnych dla tego samego epizodu krwawienia przy braku czynników zakłócających, dla leczenia profilaktycznego: krwawienie spontaniczne w ciągu 48 h od regularnej profilaktycznej dawki przy braku czynników zakłócających)
- AEs i SAEs

Charakterystyka populacji

Liczba pacjentów	25	
Wiek w latach (średnia [zakres])	31,3 [12,1–53,7]	
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)	100	
Odsetek dzieci (% pacjentów)	20	
Postać hemofilii	Łagodna	bd
	Umiarkowana	bd
	Ciężka	bd
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)	bd	
Wcześniejsze leczenie	n (%)	100
	Średnia liczba dni ekspozycji (SD)	bd

Interwencja i komparator

Schemat badania	Schemat terapii	Leczenie dorażne	Profilaktyka
	n (%)	25	25
Interwencja/dawka		BeneFIX / bd	BeneFIX / 100 IU/kg 1x/tydz.
Kointerwencje		bd	bd
Okres leczenia		26 tygodni, w tym 25 (16) dni ekspozycji	52 tygodnie, w tym 50 (2) dni ekspozycji
Okres obserwacji – średnia (SD)		86,4 (2,1) tygodnia	

Kavakli 2016 [17]	
Metodyka	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Kierunek obserwacji	Prospektywny
Utrata z badania, n (%)	0 (0%)
Testowana hipoteza wyjściowa	<i>superiority</i>
Metoda analizy wyników	ITT
Ocena w skali NICE	7/8
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, międzynarodowe (Kanada, Europa, Azja, Meksyk)
Sponsor badania	Pfizer

4.2. Badania włączone wyłącznie do oceny farmakokinetyki

Tabela 9.
Charakterystyka badań włączonych do oceny parametrów farmakokinetycznych

Badanie [Ref]	Interwencja	Selekcja do badania		Utrata z badania [%]*	Testowana hipoteza	Punkty końcowe	Sponsor
		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia				
badania RCT, skrzyżowane							
Ewenstein 2002 [18, 19]	pdFIX (Mononine) vs. rFIX (Benefix)	1) Wiek >5 lat; 2) Umiarkowana lub ciężka postać hemofilii B; 3) Uprzednia terapia FIX; 4) Brak wykrywalnego poziomu inhibitora na etapie włączenia do badania; 5) Serologiczne potwierdzenie braku zakażenia HIV, HAV, HBV, HCV	1) Wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepności krwi inne niż hemofilia B; 2) ALT > 2,5 x ULN; 3) APTT >2,5 x ULN, 4) Liczba płytek krwi < 100 000/ μ l, 5) Niezwłoczna potrzeba włączenia profilaktyki (wtórnej / pierwotnej) lub wykonania zabiegu chirurgicznego	12% (NIE)	<i>bd</i>	IR, AUC _{0-∞} , T _{1/2}	Częściowo finansowane przez Aventis Behring
White 1998a [20]	rFIX (BeneFIX) vs. pdFIX (Nie określono)	1) Pacjenci z hemofilią B	<i>bd</i>	<i>bd</i>	<i>bd</i>	IR, AUC _{0-∞} , T _{1/2} , MRT	<i>bd</i>

Badanie [Ref]	Interwencja	Selekcja do badania		Utrata z badania [%]	Testowana hipoteza	Punkty końcowe	Sponsor
		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia				
Martinowitz 2012 [21]	rFIX (<i>BeneFIX</i>) vs. rFIX (IB1001)	1) Wiek \geq 12 lat; 2) Masa ciała \geq 40 kg; 3) Ciężka lub umiarkowanie ciężka postać hemofilii B (FIX $<$ 2 U/dl); 4) Wcześniejsze leczenie FIX przez min. 150 dni	1) Obecność inh bitora FIX w wywiadzie (miano \geq 0,6 BU/ml); 2) Reakcja anafilaktyczna w odpowiedzi na preparat zawierający FIX w wywiadzie 3) Liczba komórek CD4 ⁺ $<$ 400 μ l 4) Wcześniejsze leczenie immunomodulacyjne/chemioterapia 5) Zaburzenie czynności nerek/ wątroby (ALT/AST $>$ 2 x ULN. całkowita bilirubina $>$ 1,5 x ULN, kreatynina $>$ 1,25 x ULN); 6) Płytki krwi $<$ 150000 komórek/ μ L lub Hb $<$ 7 g/dl we wstępnym badaniu krwi; 8) Zaburzenia krzepnięcia lub choroby układu fibrynolitycznego inne niż hemofilia B 9) Wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, zakrzepica, 10) Zażywanie leków wpływających na proces hemostazy 11) Nadwrażliwość na jakikolwiek składnik preparatu lub na białka chom ka chińskiego; 12) Wystąpienie w przeszłości działań niepożądanych w odpowiedzi na rFIX lub pdFIX (uniemożliwiających leczenie krwawień preparatami zawierającymi FIX)	0%	<i>non-inferiority</i>	IR, AUC _{0-∞} , T _{1/2} , MRT, C _{MAX}	Inspiration Biopharmaceuticals
Obserwacyjne, porównawcze							
Negrier 2011 [22]	pdFIX (Nie określono) / rFIX (<i>BeneFIX</i>) vs. rFIX (N9-GP)	1) Mężczyźni z hemofilią B (FIX \leq 2%); 2) Uprzednio leczeni, min. 150 dni ekspozycji na FIX przed włączeniem do badania	1) Obecność inhibitora FIX w wywiadzie, 2) Podwyższone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, 3) Liczba komórek CD4 ⁺ $<$ 200 μ l	6 % (TAK)	brak	AUC _{0-∞} , T _{1/2} , IR	Novo Nordisk
Poon 2002 [23]	rFIX (<i>BeneFIX</i>) vs. pdFIX (Nie określono)	1) Pacjenci z hemofilią B	bd	bd	bd	IR	bd
Santagostino 2012 [24]	rFIX (<i>BeneFIX</i>) vs. pdFIX (Nie określono) vs. rFIX _c	1) Mężczyźni z hemofilią B (FIX \leq 2 U/dl); 2) Wcześniejsze leczeni (\geq 150 dni ekspozycji na FIX); 3) Wiek 12–65 lat	1) Obecność inh bitora FIX aktualnie lub w wywiadzie; 2) Liczba komórek CD4 ⁺ $<$ 200/mm ³ ; 3) Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B	0%	brak	IR, AUC _{0-∞} , T _{1/2} , MRT, C _{MAX}	CSL Behring

Badanie [Ref]	Interwencja	Selekcja do badania		Utrata z badania [%] [†]	Testowana hipoteza	Punkty końcowe	Sponsor
		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia				
Powell 2013b [25]	rFIXFc vs. rFIX (BeneFIX)	1) Mężczyźni w wieku ≥ 12 lat, 2) Waga ≥ 40 kg, 3) Ciężka hemofilia B (FIX $\leq 2\%$), 4) Wcześniejsze leczenie przez min. 100 dni ekspozycji rFIX lub pdFIX, 5) Udokumentowane krwawienia lub/i leczenie FIX w ciągu ostatnich 12 tygodni, 6) Płytki krwi $\geq 100\ 000$ komórek/ μ l, 7) Immunokompetencja, 8) Jeżeli HIV (+), miano wirusa utrzymane na poziomie < 400 kopii, 9) INR $< 1,40$, 10) Kwalifikacja do grupy 4 wymagała dodatkowo konieczności wykonania zabiegu chirurgicznego	1) Miano inhibitora $\geq 0,6$ BU aktualnie lub w wywiadzie, 2) Reakcja anafilaktyczna (na FIX lub Ig IV) w wywiadzie, 3) Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia, 4) Dysfunkcja nerek (kreatynina $> 2,0$ mg/dl), 5) Choroba wątroby (AST/ALT > 5 x ULT), 6) Alergia na białka chomika chińskiego, 7) Współistniejąca inna choroba, 8) Niechęć lub brak możliwości odstawienia dodatkowych dawek FIX w ramach profilaktyki przed wzmożoną aktywnością fizyczną, 9) Równoległe leczenie systemowe immunosupresantami w ciągu ostatnich 12 tygodni przed włączeniem do badania (z wyjątkiem rybawiryny w leczeniu HIV i HCV i/lub ogólnoustrojowych i wziewnych sterydów), 10) Udział w innym badaniu oceniającym badane interwencje w ciągu ostatnich 30 dni, 11) Pacjenci niezdolni do precyzyjnego i terminowego podawania informacji dotyczących iniekcji i epizodów krwawienia w elektronicznym dzienniku i brak wsparcia ze strony opiekuna	6,4% (TAK)	<i>superiority</i>	IR, T $\frac{1}{2}$, MRT	Biogen Idec
Obserwacyjne, jednoramienne							
SURGICAL [34]	rFIX (Rixubis)	1) Wiek < 65 lat, 2) Ciężka lub umiarkowanie ciężka postać hemofilii B (FIX ≤ 2), 3) Pacjenci leczeni wcześniej w ramach badań PIVOTAL/CONTINUATION i wymagający wykonania procedury chirurgicznej (planowanej, nagłej, większej, mniejszej, dentystrycznej lub jakiegokolwiek procedury inwazyjnej), 4) Pacjenci z planowaną operacją	bd	0%	bd	IR, T $\frac{1}{2}$	Baxter

Badanie [Ref]	Interwencja	Selekcja do badania		Utrata z badania [%]	Testowana hipoteza	Punkty końcowe	Sponsor
		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia				
Yang 2012 [14]	rFIX (BeneFIX)	1) Wiek \geq 6 lat; 2) Łagodna, umiarkowana, ciężka hemofilia B (poziom FIX odpowiednio $>5\%$, $1-5\%$, $<1\%$); 3) Wcześniej leczeni FIX; 4) Pacjenci z 1 dniem ekspozycji na FIX; 5) Pacjenci zakażeni HIV pod warunkiem udokumentowanego poziomu komórek CD4 ⁺ >200 μ l w ciągu 6 mies. przed włączeniem do badania	1) Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia; 2) Obecność Inhibitora FIX obecnie lub w wywiadzie; 3) Objęci leczeniem profilaktycznym FIX; 4) Planowana operacja w okresie 6 mies. od włączenia do badania; 5) Przyjmujący terapię immunomodulacyjną lub planujący wzięcie udziału w innym badaniu klinicznym w okresie 30 dni od włączenia do badania lub w trakcie badania; 6) Nadwrażliwość na białka chomika chińskiego; 7) Istotne klinicznie zaburzenie nerek lub wątroby; 8) Czas protrombinowy $>1,5$ x ULN, 9) Płytki krwi <80 000 μ l.	11% (TAK)	bd	IR	Pfizer Inc.
Chang 2007 [27]	rFIX (BeneFIX)	1) Pacjenci dorośli z ciężką lub umiarkowaną ciężką hemofilią B	1) Miano inhibitora $\geq 0,6$ BU aktualne lub w wywiadzie; 2) Reakcja anafilaktyczna na jakikolwiek preparat zawierający FIX w przeszłości; 3) Klinicznie istotna dysfunkcja wątroby (AST i ALT $>2,5$ x ULT).	0%	bd	IR, MRT, AUC _{0-∞} , T _{1/2} , C _{max}	bd
Morfini 2016 [28, 29]	rFIX (BeneFIX)	1) Pacjenci z umiarkowaną bądź ciężką hemofilią B (aktywność FIX $<5\%$), 2) wiek >6 . r.ż., 3) uprzednia terapia rFIX	1) Pacjenci w trakcie terapii pdFIX; 2) Zakażenie HIV: poziom limfocytów CD4 <200 / μ l lub/i w trakcie terapii HAART; 3) Choroby nerek lub wątroby (ALT i AST $>2,5$ x ULN, bilirubina >2 mg/dL, albumina w surowicy $<3,5$ g/L, kreatynina w surowicy $>1,25$ x ULN, czas protrombinowy $>1,5$ x ULN); 4) liczba płytek krwi <150 000/ μ L; 5) Obecność inhibitora w trakcie skринingu lub w wywiadzie; 6) Nadwrażliwość na FIX lub substancje pomocnicze lub na białka chom ka; 7) Stosowanie innych niż BeneFIX leków eksperymentalnych w okresie 30 dni od włączenia do badania; 8) Zaburzenia krzepnięcia inne niż hemofilia B; 9) choroby zapalne, których obecność może zakłócać wyniki badania; 10) Inne powody, uniemożliwiające prawidłowe przeprowadzenie badania w opinii badacza (np. trudny dostęp żylny)	bd	bd	Odzysk <i>in vivo</i> , AUC, klirens, MRT, T _{1/2} , C _{max} , objętość dystrybucji, stała eliminacji k	Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi

Badanie [Ref]	Interwencja	Selekcja do badania		Utrata z badania [%] ^a	Testowana hipoteza	Punkty końcowe	Sponsor
		Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia				
Lissitchkov 2013 [28, 29]	pdFIX (<i>AlphaNine</i>) vs. rFIX (<i>BeneFIX</i>)	1) Wiek ≥ 12 lat, 2) Umiarkowana lub ciężka postać hemofilii B (FIX $< 2\%$), 3) Pacjenci wcześniej leczeni FIX (≥ 150 dni ekspozycji); 4) Pacjenci z przewidywanym okresem leczenia > 10 dni w ciągu 6 miesięcy	1) Miano inhibitora $> 0,5$ BU (obecnie) lub > 5 BU (w wywiadzie); 2) Przyjmowanie FIX w ciągu 7 dni poprzedzających pierwszą infuzję badanego leku; 3) Aktywne krwawienie podczas pierwszej infuzji; 4) Liczba komórek CD4 < 400 μl ; 5) Niewykrywalne stężenie przeciwciała anty-HAV / anty-HBV; 6) Inne zaburzenia krzepnięcia; 7) Częste / poważne AEs związane z podaniem pdFIX lub znana nadwrażliwość na jakikolwiek składnik AlphaNine w wywiadzie; 8) Niekontrolowane nadciśnienie tętnicze, zaburzenia czynności nerek lub wątroby; 9) Stan zdrowia, który potencjalnie mógłby wpłynąć na wyniki badania	0%	bd	IR, MRT, AUC _{0-∞} , T _{1/2}	Grifols

*wraz z prawidłowym podaniem przyczyny (TAK/NIE)

a) Badanie poświęcone farmakokinetyce, oceniające 11 pacjentów;

b) Charakterystyka dotyczy tylko grupy 1, gdyż tylko pacjenci z tej grupy zostali poddani badaniom farmakokinetycznym.

5. DODATKOWE INFORMACJE DO ANALIZY WYNIKÓW

5.1. Skale pomiarowe

Tabela 10
Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z hemofilią B

Skala	Opis skali	MID*	Poprawę oznacza wynik
Jakość życia			
SF-36 (36-Item Short-Form Health Survey) [6, 32]	Skala oceny ogólnej jakości życia. Kategorie zgrupowane w dwie domeny: sprawność fizyczna i sprawność emocjonalna. Oceniane kategorie: sprawność fizyczna, sprawność socjalna, zdrowie emocjonalne, zdrowie fizyczne, ogólna percepcja zdrowia, odczuwanie bólu, witalność. W sumie 36 pytań, średnia udzielonych odpowiedzi stanowi wyn k końcowy. Skala 0–100 (100 – najwyższy możliwy wynik)	<ul style="list-style-type: none"> • PCS, PF, BP, GH, VT: 2–3; • RP: 2; • MCS, SF, MH: 3; • RE: 4 	rosnący
EQ-5D-VAS (EuroQuol-5D-Visual Analog Scale) [33]	Wizualna skala analogowa do oceny stanu zdrowia. Skala 0–100 (0 – zły stan zdrowia; 100 – dobry stan zdrowia).	7,0	rosnący
EQ-5D (EuroQuol-5D) [34]	Skala oceny jakości życia. Oceniane kategorie: poruszanie, samoobsługa, codzienne czynności, ból/dyskomfort, lęk/przygnębienie. Każda kategoria oceniana jest w skali 1–3 (1 – brak problemu; 2 – umiarkowany problem; 3 – duży problem)	0,03–0,07	malejący
VAS (General Pain Assessment Through a Visual Analog Scale)	Skala oceny jakości życia związanej ze zdrowiem. Pozwalana na ocenę zmiany subiektywnej cechy, np. natężenia bólu. Skala 0–100, gdzie 0 oznacza brak bólu, a 100 największy wyobraźalny ból.	BD	malejący
Acute Pain After Hemarthrosis (24/48h)	Skala oceny natężenia bólu po 24 i 48 godzinach od wystąpienia epizodu krwawienia, oceniana samodzielnie przez pacjenta. Odpowiedź na pytanie: „Jakie natężenie bólu odczuwalne w tym momencie?” Skala: 0–10, gdzie 0 oznacza całkowity brak bólu, a 10 największy wyobraźalny ból.	BD	malejący
*istotna	klinicznie		różnica.

6. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

Lp.	Badanie	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Ref.
1.	Abbuehl 2014	Typ publikacji	Abstrakt	[42]
2.	Amano 2014	Typ publikacji	Abstrakt	[43]
3.	Bjorkman 2001	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania White 1998	[44]
4.	Bjorkman 2007	Typ publikacji	dodatkowa do Ahnstrom 2004	[45]
5.	Bjorkman 2012	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny, dane łącznie z 4 badań	[46]
6.	Buyue 2011	Typ publikacji	Abstrakt	[47]
7.	Calvez 2001	Typ publikacji	Protokół badania	[48]
8.	Chambost 2011	Typ publikacji	Abstrakt	[49]
9.	Chowdary 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[50]
10.	Chowdary 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[51]
11.	Collins 2011	Typ publikacji	Abstrakt	[52]
12.	Drobic 2014	Typ publikacji	Abstrakt	[53]
13.	Engelfriet 2005	Typ publikacji	Opracowanie wtórne. Publikacja nie prezentuje wyników	[54]
14.	Fischer 2013	Typ publikacji	Abstrakt	[55]
15.	Fischer 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[56]
16.	Franchini 2008	Typ publikacji	Opracowanie wtórne badań niekwalifikujących się do analizy (zgodnie z zastosowanymi kryteriami włączenia)	[57]
17.	lorio 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Powell 2013. Nie prezentuje dodatkowych wyników	[58]
18.	lorio 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[59]
19.	lorio 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[60]
20.	Jokela 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[61]
21.	Kenet 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[62]
22.	Korth-Bradley 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[63]
23.	Kuhelj 2009	Typ publikacji	Abstrakt	[64]
24.	Kulkarni 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[65]
25.	Logan 2009	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny	[66]
26.	Martinowitz 2011	Typ publikacji	Abstrakt.	[67]
27.	Martorell 2009	Typ publikacji	List do redaktora	[68]
28.	Mauser-Bunschoten 2009	Typ publikacji	Abstrakt	[69]
29.	Ng 2014	Typ publikacji	Abstrakt	[70]

30.	Polack 2011	Typ publikacji	Abstrakt	[71]
31.	Powell 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do Powell 2013. Nie prezentuje dodatkowych wyników	[72]
32.	Powell 2015	Typ publikacji	Analiza <i>post-hoc</i> do badania Powell 2013. Brak dodatkowych wyników	[73]
33.	Ragni 2002	Typ publikacji	Opracowanie wtórne, pacjenci z 2 badań pierwotnych włączonych do analizy klinicznej, wyniki raportowane łącznie dla wszystkich	[74]
34.	Rendo 2010	Typ publikacji	Abstrakt	[75]
35.	Rendo 2012	Typ publikacji	Abstrakt	[76]
36.	Rendo 2013	Typ publikacji	Abstrakt. Analiza wtórna wyników z 6 badań	[77]
37.	Rendo 2015	Typ publikacji	Analiza <i>post-hoc</i> do badań włączonych do AK. Brak dodatkowych wyników	[77]
38.	Santagostino 2015	Typ publikacji	Nie zgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[78]
39.	Santagostino 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[79]
40.	Santagostino 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[80]
41.	Schramm 2009	Typ publikacji	Abstrakt	[81]
42.	Shafer 2014	Typ publikacji	Publikacja dodatkowa do badania Valentino 2011	[12]
43.	Suzuki 2012	Typ publikacji	Abstrakt	[82]
44.	Tortella 2015	Typ publikacji	Abstrakt	[83]
45.	Trujillo 2014	Typ publikacji	Abstrakt	[84]
46.	Urasinski 2013	Typ publikacji	Abstrakt	[2]
47.	Urasinski 2014	Typ publikacji	Abstrakt	[85]
48.	Urański 2014	Typ publikacji	Abstrakt	[86]
49.	van den Berg HM 2003	Typ publikacji	Opracowanie wtórne badań niekwalifikujących się do analizy	[87]
50.	Westfeld 2009	Typ publikacji	Abstrakt	[88]
51.	White II 1995	Typ publikacji	Dodatkowa do White 1995. Nie prezentuje dodatkowych wyników	[89]
52.	Windyga 2012	Typ publikacji	Abstrakt konferencyjny.	[90]
53.	Windyga 2014	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny badań dla Rixubis	[91]
54.	Zanon 2012	Punkty końcowe	Brak ocenianych PK	[92]
55.	Aznar 2000	Populacja	Liczba pacjentów z hemofilią B (n=6)	[93]
56.	Chowdary 2001	Populacja	Do badania włączono 6 pacjentów, badanie dotyczyło sterylności i stabilności rFIX	[94]
57.	Fischer 2002	Populacja	Wyniki łącznie dla HA/HB	[95]
58.	Gringeri 2003	Populacja	Pacjenci z HA	[96]
59.	Ho 1995	Populacja	Liczba pacjentów z HB n=5	[97]
60.	Kavakli 1998	Populacja	Pacjenci leczenia FFP. (Tylko 1 pacjent leczony pdFIX)	[98]

61.	Rodriguez-Merchan 2003	Populacja	Liczba pacjentów z hemofilią B (n<10)	[99]
62.	Schulman 2004	Populacja	Liczba pacjentów z hemofilią B (n=5)	[100]
63.	Suzuki 2015	Populacja	Liczba pacjentów z hemofilią B <10	[101]
64.	Zanon 2000	Populacja	Liczba pacjentów z hemofilią B (n=6)	[102]
65.	Alexander 2012	Metodyka	Do badania włączono 9 pts z HB (n<10)	[103]
66.	Andreeva 2015	Metodyka	Nie zgodna z kryteriami włączenia (Innonafactor)	[104]
67.	Ashrani 2003	Metodyka	Brak osobnych wyników z podziałem na populację (hemofilia A i B) i stosowaną interwencję (rFIX/pdFIX)	[105]
68.	Astermark 1999	Metodyka	Brak osobnych wyników z podziałem na populację (hemofilia A i B)	[106]
69.	Au 2011	Metodyka	badanie epidemiologiczne, rozpowszechnienie hemofilii w Hong Kongu	[107]
70.	Aznar 2009	Metodyka	Brak osobnych wyników w zależności od stosowanej interwencji (rFIX czy pdFIX)	[108]
71.	Berntorp 1995	Metodyka	Do badania włączono tylko 6 pacjentów (n <10)	[109]
72.	Berntorp 2014	Metodyka	Brak analizy w zależności od stosowanej interwencji (rFIX/pdFIX)	[110]
73.	Biss 2008	Metodyka	Trendy w profilaktyce, występowanie inhibitora	[111]
74.	Bjorkman 2013	Metodyka	Opracowanie wtórne, kumulacja z 2 analiz, brak oddzielnych wyników	[112]
75.	Bjorkman 2013	Metodyka	Badanie modelowe	[113]
76.	Blanchette 2003	Metodyka	Badanie oceniające zużycie czynników krzepnięcia rozpowszechnienie HA/HB, brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa	[114]
77.	Bullinger 2008	Metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla HA/HB	[115]
78.	Clausen 2014	Metodyka	Badanie dotyczące fenotypów krwotocznych	[116]
79.	Collins 2012	Metodyka	Badanie farmakokinetyczne. Dane z badania FHD użyte do wygenerowania populacji modelu farmakokinetycznego	[117]
80.	Davydkin 2015	Metodyka	Nie zgodna z kryteriami włączenia (Innonafactor)	[118]
81.	De Podesta 2011	Metodyka	do badania włączono 4 pts z HB	[119]
82.	Djulfbegovic 1995	Metodyka	Okolooperacyjna i na żądanie	[120]
83.	Kavakli 2006	Metodyka	Brak osobnych wyników w zależności od stosowanej interwencji	[121]
84.	Klamroth 2010	Metodyka	do badania włączono 8 pts z HB, 2 profilaktyka, pozostali brak danych o schemacie leczenia, brak informacji o rodzaju czynnika	[122]
85.	Kreuz 1998	Metodyka	Do badania włączono tylko 3 pacjentów z HB	[123]
86.	Linden 2003	Metodyka	Badanie oceniające zużycie czynników krzepnięcia w Nowym Yorku, brak oceny skuteczności i bezpieczeństwa	[124]
87.	Lindvall 2012	Metodyka	do badania włączono 2 pts z HB (n<10)	[125]
88.	Noone 2013	Metodyka	Do badania włączono 9 pacjentów z HB (n<10), wyniki łącznie dla HB/HA	[126]

89.	Oladapo 2015	Metodyka	Opracowanie wtórne z badań pierwotnych włączonych do AK	[127]
90.	Olivieri 2012	Metodyka	do badania włączono 5 pts z HB	[128]
91.	Petrini 2001	Metodyka	Brak osobnych wyn ków z podziałem na populację (hemofilia A i B)	[129]
92.	Philippou 1996	Metodyka	Do badania włączono 8 pacjentów z HB (n <10)	[130]
93.	Poenaru 2014	Metodyka	Liczba pacjentów z hemofilią B <10	[131]
94.	Polack 2015	Metodyka	Brak osobnych wyników w zależności od stosowanej interwencji	[132]
95.	Rocca 2011	Metodyka	Badanie dotyczące dawkowania we Włoszech, brak danych o bezpieczeństwie i skuteczności leku	[133]
96.	Saulyte Trakymiene 2013	Metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla HA/HB	[134]
97.	Scholz 2008	Metodyka	Badanie epidemiologiczne	[135]
98.	Schulman 1999	Metodyka	W badaniu oceniano profilaktyka okołooperacyjna	[136]
99.	Schulman 2008	Metodyka	Brak osobnych wyników w zależności od stosowanej interwencji (rFIX/pdFIX)	[137]
100.	Shapiro 1996	Metodyka	Opracowanie wtórne dwóch badań, dotyczących profilaktyki okołooperacyjnej oraz leczenia na żądanie, wyniki prezentowane łącznie	[138]
101.	Shirahata 2011	Metodyka	Wyniki prezentowane w rozbiu na rodzaj czynnika łącznie dla HA/HB	[139]
102.	Siegmund 2010	Metodyka	do badania włączono 4 pts z HB	[140]
103.	Sikkema 2011	Metodyka	Liczba pacjentów z hemofilią B <10	[141]
104.	Sommer 2014	Metodyka	Badanie oceniające dokładność testów do pomiaru aktywności rFIX-FP	[142]
105.	Tagliaferri 2006	Metodyka	Liczba pacjentów z hemofilią B <10	[143]
106.	Tagliaferri 2008	Metodyka	Brak osobnych wyn ków z podziałem na populację (hemofilia A i B) i stosowaną interwencję (rFIX/pdFIX)	[144]
107.	Traivaree 2007	Metodyka	Brak osobnych wyn ków z podziałem na populację (hemofilia A i B), interwencje (rFIX/pdFIX) i rodzaj terapii (profilaktyka/na żądanie)	[145]
108.	van den Berg HM 2002	Metodyka	Wyniki łącznie dla HA/HB	[146]
109.	van Dijk 2005	Metodyka	Wyniki przedstawiono łącznie dla HA/HB	[147]
110.	Warrier 1995	Metodyka	Oceniana interwencja stosowana jako profilaktyka okołooperacyjna oraz leczenie na żądanie, wyniki raportowane łącznie	[148]
111.	Xuan 2014	Metodyka	Dane raportowane łącznie dla pacjentów leczonych rFIX i innymi	[149]
112.	Ahnstrom 2004	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX)	[150]
113.	Aznar 2009	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX – Grifols vs. pdFIX – Octanine/Immunine)	[151]
114.	Aznar 2012	Interwencja	Brak wyróżnionego rodzaju stosowanej terapii	[152]
115.	Bowyer 2015	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (nonacog beta pegol)	[153]

116.	Carcao 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (nonacog beta pegol)	[154]
117.	Chevalier 2013	Interwencja	Nie określono, jaką interwencję oceniano w badaniu	[155]
118.	Collins 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (nonacog beta pegol)	[156]
119.	Djulgovic 1996	Interwencja	Profilaktyka okołoperacyjna	[157]
120.	Fischer 2002	Interwencja	Brak rodzaju stosowanego leku	[158]
121.	Gascoigne 2004	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX – Replene)	[159]
122.	Ghosh 2001	Interwencja	Nie określono jaka interwencja stosowana w badaniu.	[160]
123.	Goudemand 1998	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX – FIX SD vs. pdFIX – FIX SD15)	[161]
124.	Hoots 2003	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX - Mononine)	[162]
125.	Klukowska 2008	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX – Octanine F)	[163]
126.	Knobe 2002	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX)	[164]
127.	Lubetsky 2015	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[165]
128.	Mahlangu 2015	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[166]
129.	Mancuso 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[167]
130.	Mansouritorghabeh 2009	Interwencja	Brak rodzaju czynnika/ schematu leczenia	[168]
131.	Martinowitz 2015	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[169]
132.	Matino 2015	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (FVIIa)	[116]
133.	Mauser-Bunschoten 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX - Nonafact)	[170]
134.	Nagel 2011	Interwencja	Brak rodzaju czynnika/ leczenia	[171]
135.	Negrier 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FC)	[172]
136.	Negrier 2016	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (nonacog beta pegol)	[173]
137.	Parquet 1999	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX – FIX LFB)	[174]
138.	Pruthi 2007	Interwencja	Profilaktyka okołoperacyjna	[175]
139.	Quon 2011	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX – Alphanine)	[66]
140.	Recht 2011	Interwencja	Brak możliwości stwierdzenia, jaki schemat terapeutyczny stosowano u pacjentów	[176]
141.	Ruiz-Saez 2005	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX – Aimafix vs. Uman Complex D)	[177]
142.	Santagostino 2014	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[80]
143.	Santagostino 2016	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[178]
144.	Serban 2012	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX - Haemonine)	[179]
145.	Shapiro 1997	Interwencja	Niezgodna z kryteriami włączenia (pdFIX - Mononine)	[180]

146.	Tagariello 2009	Interwencja	Nie określono jaka interwencja stosowana w badaniu	[181]
147.	Uprichard 2012	Interwencja	Stosowana w leczeniu okołozabiegowym.	[182]
148.	White II 1995	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia (pdFIX - Mononine)	[183]
149.	Windyga 2005	Interwencja	Brak rodzaju czynnika/ leczenia	[184]
150.	Witmer 2011	Interwencja	Brak rodzaju czynnika/ leczenia	[185]
151.	Wu 2011	Interwencja	Osocze lub zespół protrombiny dla pacjentów z HB.	[186]
152.	Young 2014	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia (nonacog beta pegol)	[187]
153.	Young 2016	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia (rFIX-FP)	[188]
154.	Zappa 2012	Interwencja	Nie określono jaka interwencja oceniana w badaniu	[189]
155.	Zorenko 2015	Interwencja	Nie zgodna z kryteriami włączenia (Innonafactor)	[190]
156.	Harper 2003	Inne	Brak ocenianych PK	[191]

7. BADANIA KLINICZNE W TOKU

Tabela 11.
Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
NCT02190149/ Study of prophylaxis, activity and effectiveness (SPACE) in hemophilia patients currently treated with ADVATE or RIXUBIS	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci z hemofilią A/B (FVIII/FIX $\leq 2\%$) w wieku 13-65 lat, obecnie leczeni ADVATE (hemofilia A) lub RIXUBIS (hemofilia B), wcześniej leczeni osoczopochodnymi lub rekombinowanymi czynnikami krzepnięcia	60	FVIII (Advate) vs. rFIX (Rixubis)	VII 2014 / VII 2015 / Baxter Healthcare Corporation
NCT02263469/ A Study to Investigate the Safety and Efficacy of Replenine®-VF in Haemophilia B Patients Under the Age of 6 Years	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci poniżej 6. r.ż. z ciężką hemofilią B, bez inhibitorów FIX	bd	pdFIX (Replenine)	VIII 2005 / bd / Bio Products Laboratory
NCT02336178/ Safety and Efficacy of Benefix in Patients With Hemophilia B in Usual Care Settings in China	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci z hemofilią B	68	rFIX (Benefix)	I 2015/ VIII 2016 Pfizer
NCT01507896/ BAX 326 (recombinant factor IX): A phase 3 prospective, multicenter study evaluating efficacy and safety in previously treated patients with severe (FIX Level < 1%) or moderately severe (FIX Level $\leq 2\%$) hemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci z umiarkowanie ciężką lub ciężką hemofilią B w wieku 12-65 lat	41	rFIX (Rixubis)	XII 2011 / V 2014 / Baxter Healthcare Corporation

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
NCT01488994/ BAX 326 <i>(recombinant factor IX): A phase 2/3 prospective, uncontrolled, multicenter study evaluating pharmacokinetics, efficacy, safety, and immunogenicity in previously treated pediatric patients with severe (FIX Level < 1%) or moderately severe (FIX Level <= 2%) hemophilia B</i>	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci z umiarkowanie ciężką (FIX ≤2%) lub ciężką (FIX <1%) hemofilią B w wieku <12 lat, bez inh bitorów FIX	23	rFIX (Rixubis)	XII 2011 / V 2013 / Baxter Healthcare Corporation
NCT01286779/ BAX 326 <i>(recombinant factor IX): evaluation of safety, immunogenicity, and haemostatic efficacy in previously treated patients with severe (FIX level < 1%) or moderately severe (FIX level <= 2%) hemophilia B - a Continuation Study</i>	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci z hemofilią B umiarkowanie ciężka (FIX 1-2%) lub ciężka (FIX <1%) w wieku 12-65 lat, którzy zakończyli udział w badaniu 250901 lub 251101. Bez inh bitorów FIX	100	rFIX (Rixubis)	IV 2011 / XII 2014 / Baxter Healthcare Corporation
NCT01128881/ IMMUNINE - purified factor IX concentrate virus-inactivated: a phase 4, prospective, open-label multicenter study to prospectively document the exposure of IMMUNINE and to monitor FIX inhibitors in previously treated patients with severe (FIX level < 1%) or moderately severe (FIX level <= 2%) hemophilia B who are planned to enter BAX 326 study 250901 to investigate a new recombinant FIX concentrate	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci z hemofilią B umiarkowanie ciężką (FIX ≤2%) lub ciężką (FIX <1%) w wieku <65 lat., wcześniej leczeni	57	pdFIX (Immunine)	V 2010 / VIII 2012 / Baxter Healthcare Corporation
NCT00581126/ Evaluation of efficacy and safety of BeneFIX®- coagulation factor IX, recombinant, in previously treated patients with hemophilia B	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B (<5 % FIX), z nagłym krwawieniem lub wymagający leczenia na żądanie. W wieku ≥6 lat, bez inhibitorów FIX	14	rFIX (BeneFIX)	XII 2001 / VII 2004/ Pfizer (Wyeth)

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
NCT00037557/ An open-label, single-arm, safety and efficacy study of recombinant human factor IX (rFIX; BeneFIX®) in children less than 6 years of age with severe hemophilia B	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci z ciężką postacią hemofilii B, w wieku <5 lat	20	rFIX (BeneFIX)	IX 2002 / XI 2007 / Pfizer (Wyeth)
NCT00714415/ BeneFIX Pharmacovigilance Evaluation	Typ: nRCT Etap: W toku (rekrutacja pacjentów)	Pacjenci z hemofilią B, uprzednio leczeni lub zaczynający leczenie preparatem BeneFIX	100	rFIX (BeneFIX)	I 2008 / IV 2015 / Pfizer
NCT01154231/ All cases surveillance of Japanese hemophilia B patients Receiving BeneFIX® (nonacog alfa, recombinant human factor IX) for usual use	Typ: nRCT Etap: W toku	Pacjenci w wieku 6-65 lat, z hemofilią B, zakwalifikowani do leczenia preparatem BeneFIX.	300	rFIX (BeneFIX)	II 2010 / XII 2017 / Pfizer
NCT02213250/ An open-label, single dose pharmacokinetic study of BeneFIX (nonacog alfa, recombinant factor IX) in male Chinese subjects with hemophilia B	Typ: nRCT Etap: W toku	Mężczyźni z Chin w wieku <6 lat, waga ≥20 kg, z umiarkowaną lub ciężką hemofilią B (FIX ≤2%).	12	rFIX (BeneFIX)	X 2014 / I 2015 / Pfizer
NCT00244114/ In vitro evaluation of allergic reactions in hemophilia B subjects who have exhibited a systemic allergic response after exposure to BeneFIX (nonacog alfa; recombinant factor IX)	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii B (FIX <5%) bez/z objawami alergicznymi (klasy II lub III) po infuzji BeneFIX	20	Próbka krwi	II 2006 / XII 2009 / Pfizer (Wyeth)
NCT00167973/ A prospective registry of European hemophilia B patients receiving BeneFIX® (nonacog alfa, recombinant human factor IX) for usual use	Typ: nRCT Etap: Zakończone	Pacjenci z hemofilią B	218	rFIX (BeneFIX)	I 2002 / VI 2009 / Pfizer (Wyeth)
EudraCT nr: 2007-004017-33/ Reformulated BeneFIX efficacy and safety after conversion from a pdFIX	Typ: nRCT Etap: W toku	Mężczyźni w wieku ≥12 lat, z umiarkowaną lub ciężką postacią hemofilii B (FIX ≤2%), uprzednio leczeni przez ≥150 dni	20	rFIX (BeneFIX)	IV 2008 / bd / Wyeth Pharmaceuticals France

Identyfikator NCT / Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<p>EudraCT nr: 2005-005246-40/ A multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with 2 prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX BeneFIX reformulated drug product rFIX-R in subjects with severe hemophilia B</p>	<p>Typ: RCT Etap: Zakończone</p>	<p>Mężczyźni w wieku 12-65 lat, z umiarkowanie ciężką lub ciężką postacią hemofilii B, którzy doświadczyli min. 12 epizodów krwawienia, w tym 6 dostawowych, w czasie 12 miesięcy przed badaniem skrinigowym</p>	<p>35</p>	<p>rFIX (BeneFIX)</p>	<p>I 2007 / bd / Wyeth Pharmaceuticals Inc.</p>

8. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

8.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 12.
Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomized controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
Badania opisowe	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

a) badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim

b) badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania

8.2. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych RCT

8.2.1. Skala Jadad

Tabela 13.
Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad

Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
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 obserwacji?			
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			

8.2.2. Skala RoB wg Cochrane Collaboration

Tabela 14.
Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. *Risk of Bias*, RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Kryterium - domena	Ocena autora przeglądu	Ocena
Proces randomizacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do opracowania sekwencji przydziału chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę jej skuteczności, to jest wygenerowania wyjściowo porównywalnych grup. (badania quasi-RCT muszą być ocenione jako „wysokiego ryzyka”)
Ukrycie kodu alokacji (błąd selekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwie najdokładniej metodę wykorzystaną do utajnienia informacji o przydziale chorych do grup tak, aby umożliwić ocenę możliwości przewidzenia przydziału chorych do grup przed lub w trakcie alokacji
Zaślepienie uczestników i personelu (błąd wykonania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia uczestników badania i badaczy co do badanego i stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje, czy metoda zaślepienia była efektywna
Zaślepienie osób oceniających wyniki (błąd detekcji)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać wszystkie metody wykorzystane do zaślepienia osób oceniających wyniki co do stosowanego u chorych leczenia. Należy podać wszelkie informacje czy metoda zaślepienia była efektywna

Ocena w skali RoB dla randomizowanych badań klinicznych		
Niekompletność wyników (błąd utraty)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać, w jakim stopniu dane dla każdego głównego punktu końcowego były kompletne oraz jak przedstawiały się wyłączenia chorych z badania z poszczególnych przyczyn
Selektywne raportowanie wyników (błąd raportowania)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać możliwość selektywnego raportowania wyników
Inny rodzaj błędu (błąd nieuwzględniony powyżej)	Wysokie ryzyko Niejasne Niskie ryzyko	Opisać inne aspekty badania mogące być źródłem błędów

Tabela 15.
Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane

Kryteria oceny ryzyka błędu w skali RoB	
PROCES RANDOMIZACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego procesu randomizacji	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób losowy, z wykorzystaniem kodu randomizacji wygenerowanego za pomocą metody opisanej jako:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tabela liczb losowych (random number table); • System komputerowy (computer random number generator); • Rzut monetą (coin tossing); • Tasowanie kart lub kopert (shuffling cards or envelopes); • Rzut kośćmi (throwing dice); • Losowanie, np. poprzez ciągnięcie słomek (drawing of lots); • Minimalizacja* <p>*Minimalizacja przeprowadzona z pominięciem losowej selekcji jest poprawną metodą przydziału pacjentów do grup</p>
Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji	<p>W badaniu pacjenci klasyfikowani są do grup w sposób nielosowy, z wykorzystaniem kodu wygenerowanego za pomocą metody opartej na:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcji na podstawie parzystych lub nieparzystych dat urodzenia; • Selekcji na podstawie daty rejestracji; • Selekcji na podstawie numeru kartoteki <p>Inne, rzadziej stosowane, metody obarczone wysokim ryzykiem błędów selekcji to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Selekcja na podstawie oceny lekarza; • Selekcja na podstawie preferencji uczestnika; • Selekcja na podstawie wyników testów laboratoryjnych; • Selekcja na podstawie dostępności interwencji
Kryteria określające nieznanie ryzyko błędów selekcji	Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji
UKRYCIE KODU ALOKACJI	
Błędy selekcji wynikające z nieprawidłowego ukrycia kodu alokacji.	
Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów selekcji	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci nie znają przydziału do grupy, poprzez zastosowanie:</p> <ul style="list-style-type: none"> • centralnego systemu alokacji (telefonicznie, internetowo, alokacja kontrolowana przez aptekę); • Ponumerowanych opakowań leków nieróżniących się wyglądem; • Ponumerowanych, nieprzezroczystych i zapieczętowanych kopert

<p>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów selekcji</p>	<p>Osoby przeprowadzające badanie oraz pacjenci mogą poznać przydział do grupy. Podczas przydziału do grup zastosowano:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Otwarty system alokacji (np. listy kodów); • Koperty zawierające kod alokacji nie zostały odpowiednio zabezpieczone (np. koperty nie są ponumerowane, zapieczętowane lub są przezroczyste); • System oparty na dacie urodzenia; • System oparty na numerze kartoteki; • Jakkolwiek inny proces niegwarantujący poufności procesu alokacji
<p>Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów selekcji</p>	<p>Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć daną metodę do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów selekcji. Sytuacja taka ma miejsce w przypadku braku opisu szczegółów procesu alokacji (np. kody przydzielone za pomocą kopert, jednak brak informacji dotyczącej ich numerowania, nieprzezroczystości i zapieczętowania)</p>
<p>ZAŚLEPIENIE UCZESTNIKÓW I PERSONELU Błędy wykonania wynikające ze znajomości kodów alokacji przez uczestników badania i lekarzy</p>	
<p>Którekolwiek z poniższych:</p>	
<p>Kryteria wskazujące na niskie ryzyko błędów wykonania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone poprawnie, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia
<p>Którekolwiek z poniższych:</p>	
<p>Kryteria wskazujące na wysokie ryzyko błędów wykonania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Podwójne zaślepienie przeprowadzone niepoprawnie, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem wykonania
<p>Którekolwiek z poniższych:</p>	
<p>Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów wykonania</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów wykonania; • W badaniu nie poruszono tematu wpływu podwójnego zaślepienia na wyniki
<p>ZAŚLEPIENIE OSÓB OCENIAJĄCYCH WYNIKI Błędy detekcji wynikające ze znajomości kodu alokacji przez osoby oceniające wyniki badań</p>	
<p>Którekolwiek z poniższych:</p>	
<p>Kryteria określające niskie ryzyko błędów detekcji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak lub niekompletne podwójne zaślepienie osoby oceniającej wyniki w przypadku, gdy zaślepienie nie wpływa na wynik badania; • Poprawne zaślepienie osób oceniających wyniki badań, niskie ryzyko błędów w procesie zaślepienia
<p>Którekolwiek z poniższych:</p>	
<p>Kryteria określające wysokie ryzyko błędów detekcji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak zaślepienia osób oceniających wyniki w przypadku, gdy zaślepienie wpływa na wynik badania; • Zaślepienie osób oceniających wyniki badań przeprowadzone w sposób niepoprawny, wysokie prawdopodobieństwo, iż wynik obarczony jest błędem detekcji
<p>Którekolwiek z poniższych:</p>	
<p>Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów detekcji</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających określić ryzyko błędów detekcji; • W badaniu nie poruszono tematu zaślepienia osób oceniających wyniki

NIEKOMPLETNOŚĆ WYNIKÓW WŁĄCZONYCH DO ANALIZY

Błąd z utraty wynikający z niekompletności danych włączonych do analizy

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów utraty

- Brak utraty z badania;
- Przyczyny utraty z badania nie są związane z ocenianym wynikiem;
- Utrata z badania rozłożona jest w sposób równomierny w analizowanych grupach, przyczyny utraty z badania są podobne;
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych odsetek brakujących wyników jest niewielki w porównaniu z obserwowanym ryzykiem zdarzeń i nie wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników nie wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- Imputacja przeprowadzona przy użyciu poprawnych metod

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów utraty

- Przyczyny utraty z badania mogą być związane z ocenianym wynikiem (nierównomierna utrata w grupach badanych, nierównomierny rozkład przyczyny utraty w grupach badanych);
- W przypadku dychotomicznych punktów końcowych brakujące wyniki wpływają na klinicznie istotny efekt ocenianej interwencji;
- W przypadku ciągłych punktów końcowych możliwa miara efektu brakujących wyników wpływa na klinicznie istotną miarę efektu ocenianej interwencji;
- W analizie „as treated” zastosowana interwencja jest przeprowadzona z odstępstwami w stosunku do interwencji przypisanej podczas randomizacji;
- Potencjalnie błędne przeprowadzenie imputacji

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów utraty

- Brak dostatecznych informacji dotyczących utraty lub wykluczenia z badania, by określić ryzyko błędów utraty (brak informacji na temat liczby randomizowanych pacjentów, brak informacji na temat przyczyn utraty z badania);
- W badaniu nie poruszono tematu wpływu niekompletności danych na oceniany wynik

RAPORTOWANIE WYNIKÓW

Błędy raportowania wynikające z wybiórczego sposobu opisywania i przedstawiania wyników.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające niskie ryzyko błędów raportowania

- Dostępny protokół badania wymienia pierwszorzędowe i drugorzędowe punkty końcowe istotne z punktu widzenia analizy. Wyniki prezentowane są w sposób z góry założony w protokole;
- Pomimo, iż protokół badania jest niedostępny, wyniki wszystkich istotnych punktów końcowych są dostępne w raporcie z badania.

Którekolwiek z poniższych:

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów raportowania

- Raport nie zawiera wyników wszystkich pierwszorzędowych punktów końcowych;
- Wyniki jednego lub więcej pierwszorzędowych punktów końcowych podawane są w podzbiorach danych, lub przy użyciu miar i metod niesprecyzowanych w protokole;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych nie został z góry sprecyzowany w protokole. Nie dotyczy to uzasadnionych przypadków np. oceny nieprzewidzianych działań niepożądanych;
- Jeden lub więcej z ocenianych punktów końcowych podany jest w sposób niekompletny, przez co nie można wykorzystać go w metaanalizie;
- Wyniki istotnych punktów końcowych oczekiwanych z perspektywy podejmowanej tematyki nie są zawarte w raporcie z badań.

Kryteria określające nieznanne ryzyko błędów raportowania

Brak dostatecznych informacji pozwalających zaliczyć badanie do grupy niskiego bądź wysokiego ryzyka błędów raportowania. Sytuacja ta dotyczy większości badań.

INNE RODZAJE OGRANICZEŃ BADAŃ

Błędy nieuwzględnione powyżej

Kryteria określające niskie ryzyko błędów

Badanie wydaje się pozbawione innych błędów

Kryteria określające wysokie ryzyko błędów	<p>Istnieje przynajmniej jeden czynnik wskazujący istnienie błędów, np.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Potencjalne źródła błędów wynikające ze sposobu zaprojektowania badań; • Potencjalne ryzyko sfałszowania badań; • Inne.
Kryteria określające nieznaną ryzyko błędów	<p>Istnieje prawdopodobieństwo błędów, jednak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Brak dostatecznych informacji pozwalających ocenić wagę istniejących błędów; • Brak przesłanek lub dowodów świadczących o tym, że zidentyfikowany problem prowadzi do błędów.

8.3. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych nRCT

Tabela 16.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE)

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

8.4. Formularze do ekstrakcji danych

8.4.1. Formularz do ekstrakcji badań obserwacyjnych

Tabela 17.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych

Badanie/ Akronim		
Cel badania		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1.	1.	
Oceniane punkty końcowe		
•		
Charakterystyka populacji		
Podgrupa	Podgrupa 1	Podgrupa 2
Liczba pacjentów		
Wiek w latach – mediana [zakres]		
Odsetek mężczyzn (% pacjentów)		
Odsetek dzieci (% pacjentów poniżej 18 r.ż.)		
Postać hemofilii (% pacjentów)	Łagodna	
	Umiarkowana	
	Ciężka	
Wcześniejsze leczenie	rFIX	
	pdFIX	
	Profilaktyka	
	Dorażne	
	profilaktyka i leczenie na żądanie	
Czas trwania wcześniejszej terapii		
Artropatia stawowa, n(%)		
Interwencja		
Interwencje	Interwencja 1	Interwencja 2
Okres leczenia (mediana [zakres])		
Okres obserwacji (mediana [zakres])		
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTM		

Badanie/ Akronim
Kierunek obserwacji
Utrata z badania (%)
Testowana hipoteza wyjściowa
Metoda analizy wyników
Ocena w skali NICE
Lokalizacja badania
Sponsor badania

8.4.2. Formularz do ekstrakcji badań RCT

Tabela 18.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych

Badanie/Akronim		
Cel badania		
Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1.	1.	
Oceniane punkty końcowe		
•		
Charakterystyka populacji		
Podgrupa	Podgrupa 1	Podgrupa 2
Liczba pacjentów		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Odsetek mężczyzn		
Odsetek dzieci		
Postać hemofilii	Łagodna	
	Umiarkowana	
	Ciężka	
Czas trwania choroby w latach – średnia (SD)		
Wcześniejsza terapia [%]	rFIX	
	pdFIX	
Artropatia (% pacjentów)		
Interwencja i komparator		
Schemat badania	Metodologia	
	Schemat terapii	
Interwencje		

Badanie/Akronim
Kointerwencje
Okres interwencji
Metodyka
Typ i podtyp badania wg AOTM
Randomizacja
Metoda randomizacji
Kierunek obserwacji
Ukrycie kodu alokacji
Zaślepienie
Utrata z badania (%)
Testowana hipoteza wyjściowa
Metoda analizy wyników
Ocena wiarygodności badania
Lokalizacja badania
Sponsor badania

8.4.3. Formularz do ekstrakcji danych z badań

Tabela 19.
Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Punkt końcowy	Interwencja		Kontrola		Wartość p
					n/N (%)	n/N (%)			

Tabela 20.
Formularz ekstrakcji danych ciągłych

Badanie/ Akronim	Stopień nasilenia hemofilii	OI (mies.)	Dawka (U/kg)	Punkt końcowy	Interwencja		Kontrola		Wartość p
					N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	

9. BIBLIOGRAFIA

1. Windyga J. (2009) Osoczopochodne koncentraty czynników krzepnięcia. *Acta Haematologica Polonica* 40(2):501–510.
2. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina F, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Wong WY, Abbuehl BE. (2013) Pharmacokinetics, efficacy and safety of a recombinant factor IX (BAX326) in previously-treated pediatric patients < 12 years of age with severe or moderately severe hemophilia B 178. *Blood* 122(21):.
3. Solano Trujillo MH, Stasyshyn O, Rusen L, Serban M, Lamas JL, Perina FG, Urasinski T, Oh M, Knowlton WB, Valenta-Singer B, Pavlova BG, Abbuehl B. (2014) Safe switching from a pdFIX (Immunine(R)) to a rFIX (Bax326). *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):674–681.
4. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh MS, Chapman M, Pavlova BG, Valenta-Singer B, Abbuehl BE. (2014) Recombinant factor IX (BAX326) in previously treated paediatric patients with haemophilia B: a prospective clinical trial. *Haemophilia*.
5. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, Oh MS, Chapman M, Fritsch S, Pavlova BG, Wong WY, Abbuehl BE. (2013) Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicentre phase I/III study in previously treated patients with severe (FIX level <1%) or moderately severe (FIX level <2%) haemophilia B. *Haemophilia* 20:15–24.
6. Windyga J, Lin VW, Epstein JD, Ito D, Xiong Y, Abbuehl BE, Ramirez JH. (2014) Improvement in health-related quality of life with recombinant factor IX prophylaxis in severe or moderately severe haemophilia B patients: results from the BAX326 Pivotal Study. *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):362–368.
7. TGA. (2013) Extract from the Clinical Evaluation Report for nonacog gamma. Dostęp: file:///C:/Users/M.Kulik/Downloads/auspar-nonacog-gamma-140414-cer%20%283%29.pdf.
8. Abbuehl B. Pivotal Study (Pharmacokinetics, Efficacy, Safety) of BAX 326 (rFIX) in Hemophilia B Patients. PIVOTAL. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01174446?term=01174446&rank=1>.
9. Roth DA, Kessler CM, Pasi KJ, Rup B, Courter SG, Tubridy KL. (2001) Human recombinant factor IX: safety and efficacy studies in hemophilia B patients previously treated with plasma-derived factor IX concentrates. *Blood* 98(0006–4971 (Print)):3600–3606.
10. Shapiro AD, Di PJ, Cohen A, Pasi KJ, Heisel MA, Blanchette VS, Abshire TC, Hoots WK, Lusher JM, Negrier C, Rothschild C, Roth DA. (2005) The safety and efficacy of recombinant human blood coagulation factor IX in previously untreated patients with severe or moderately severe hemophilia B. *Blood* 105(0006–4971 (Print)):518–525.
11. Valentino LA, Rusen L, Elezovic I, Smith LM, Korth-Bradley JM, Rendo P. (2014) Multicentre, randomized, open-label study of on-demand treatment with two prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX in haemophilia B subjects. *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):398–406.
12. Shafer F, Smith L, Vendetti N, Rendo P, Carr M. (2014) Lack of seasonal variation in bleeding and patient-assessed pain patterns in patients with haemophilia B receiving on-demand therapy. *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):349–353.
13. Pfizer. Study Comparing On-Demand Treatment With Two Prophylaxis Regimens Of BeneFIX In Patients With Severe Hemophilia B. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00364182?term=00364182&rank=1>.
14. Lambert T, Recht M, Valentino LA, Powell JS, Udata C, Sullivan ST, Roth DA. (2007) Reformulated BeneFix: efficacy and safety in previously treated patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 13(1351–8216 (Print)):233–243.
15. Monahan PE, Liesner R, Sullivan ST, Ramirez ME, Kelly P, Roth DA. (2010) Safety and efficacy of investigator-prescribed BeneFIX prophylaxis in children less than 6 years of age with severe haemophilia B. *Haemophilia* 16(1365–2516 (Electronic)):460–468.
16. Korth-Bradley JM, Rendo P, Smith L, Altisent C. (2016) Pharmacokinetics, Efficacy, and Safety of Nonacog Alfa in Previously Treated Patients with Moderately Severe to Severe Hemophilia B. *Clin Ther* 38(4):936–944.
17. Kavakli K, Smith L, Kuliczowski K, Korth-Bradley J, You CW, Fuiman J, Zupančić-Šalek S, Abdul Karim F, Rendo P. (2016) Once-weekly prophylactic treatment vs. on-demand treatment with nonacog alfa in patients with moderately severe to severe haemophilia B. *Haemophilia* 22(3):381–388.
18. Ewenstein BM, Joist JH, Shapiro AD, Hofstra TC, Leissing CA, Seremetis SV, Broder M, Mueller-Velten G, Schwartz BA. (2002) Pharmacokinetic analysis of plasma-derived and recombinant F IX concentrates in previously treated patients with moderate or severe hemophilia B. *Transfusion* 42(0041–1132 (Print)):190–197.

19. Kisker CT, Eisberg A, Schwartz B. (2003) Prophylaxis in factor IX deficiency product and patient variation. *Haemophilia* 9(1351–8216 (Print)):279–284.
20. White G, Shapiro A, Ragni M, Garzone P, Goodfellow J, Tubridy K, Courter S. (1998) Clinical evaluation of recombinant factor IX. *Semin.Hematol.* 35(0037–1963 (Print)):33–38.
21. Martinowitz U, Shapiro A, Quon DV, Escobar M, Kempton C, Collins PW, Chowdary P, Makris M, Mannucci PM, Morfini M, Valentino LA, Gomperts E, Lee M. (2012) Pharmacokinetic properties of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with haemophilia B: repeat pharmacokinetic evaluation and sialylation analysis. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):881–887.
22. Negrier C, Knobe K, Tiede A, Giangrande P, Møss J. (2011) Enhanced pharmacokinetic properties of a glycoPEGylated recombinant factor IX: a first human dose trial in patients with hemophilia B. *Blood* 118(10):2695–2701.
23. Poon M-C, Lillcrap D, Hensman C, Card R, Scully M-F. (2002) Recombinant factor IX recovery and inhibitor safety: A Canadian post-licensure surveillance study 1430. *Thrombosis and haemostasis* 87(3):431–435.
24. Santagostino E, Negrier C, Klamroth R, Tiede A, Pabinger-Fasching I, Voigt C, Jacobs I, Morfini M. (2012) Safety and pharmacokinetics of a novel recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (rIX-FP) in hemophilia B patients. *Blood* 120(1528–0020 (Electronic)):2405–2411.
25. Powell JS, Pasi KJ, Ragni MV, Ozelo MC, Valentino LA, Mahlangu JN, Josephson NC, Perry D, Manco-Johnson MJ, Apte S, Baker RI, Chan GC, Novitzky N, Wong RS, Krassova S, i in. (2013) Phase 3 study of recombinant factor IX Fc fusion protein in hemophilia B. *N.Engl.J.Med.* 369(1533–4406 (Electronic)):2313–2323.
26. Yang R, Zhao Y, Wang X, Sun J, Jin J, Wu D, Charnigo R, O'Brien A, Zhong Z, Rendo P. (2012) Evaluation of the safety and efficacy of recombinant factor IX (nonacog alfa) in minimally treated and previously treated Chinese patients with haemophilia B. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):e374–e378.
27. Chang H-H, Yang Y-L, Hung M-H, Tasy W, Shen M-C. (2007) Pharmacokinetic study of recombinant human factor IX in previously treated patients with hemophilia B in Taiwan 1076. *J.Formos.Med.Assoc.* 106(4):281–287.
28. Morfini M, Dragani A, Paladino E, Radossi P, Di Minno G, Mazzucconi MG, Rossetti G, Barillari G, Napolitano M, Tagariello G. (2016) Correlation between FIX genotype and pharmacokinetics of Nonacog alpha according to a multicentre Italian study. *Haemophilia* 22(4):537–542.
29. Clinical Trials Register. BENEFIX, 2008-006465-85. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2008-006465-85/IT> (27.6.2016).
30. Lissitchkov T, Matysiak M, Zavilka K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, Cabrera N, Aznar JA, Woodward MK, Paez A. (2011) A clinical study assessing the pharmacokinetics, efficacy and safety of AlphaNine((R)) , a high-purity factor IX concentrate, in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):590–596.
31. Lissitchkov T, Matysiak M, Zavilka K, Laguna P, Gercheva L, Antonov A, Moret A, Caunedo P, Aznar JA, Woodward MK, Paez A. (2013) Head-to-head comparison of the pharmacokinetic profiles of a high-purity factor IX concentrate (AlphaNine(R)) and a recombinant factor IX (BeneFIX(R)) in patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 19(1365–2516 (Electronic)):674–678.
32. St-Louis J, Urajnik DJ, Ménard F, Cloutier S, Klaassen RJ, Ritchie B, Rivard GE, Warner M, Blanchette V, Young NL. (2016) Generic and disease-specific quality of life among youth and young men with Hemophilia in Canada. *BMC Hematol* 16:.
33. Stasyshyn O, Antunes S, Mamonov V, Ye X, Epstein J, Xiong Y, Tangada S. (2014) Prophylaxis with anti-inhibitor coagulant complex improves health-related quality of life in haemophilia patients with inhibitors: results from FEIBA NF Prophylaxis Study. *Haemophilia* 20(5):644–650.
34. Grosse SD, Chaugule SS, Hay JW. (2015) Estimates of utility weights in hemophilia: implications for cost-utility analysis of clotting factor prophylaxis. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 15(2):267–283.
35. Kersten P, White PJ, Tennant A. (2014) Is the pain visual analogue scale linear and responsive to change? An exploration using Rasch analysis. *PLoS ONE* 9(6):e99485.
36. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Ghandehari H, Chapman M, Fritsch S, Wong WY, Pavlova BG, Abbuehl BE. (2014) Efficacy and safety of a recombinant factor IX (Bax326) in previously treated patients with severe or moderately severe haemophilia B undergoing surgical or other invasive procedures: a prospective, open-label, uncontrolled, multicentre, phase III study. *Haemophilia* 20(1365–2516 (Electronic)):651–658.
37. Pfizer. (2011) Protocol PF-05208755: Multicenter, open-label study to compare on-demand treatment with 2 prophylaxis regimens of recombinant coagulation factor IX (BeneFIX) reformulated drug product (rFIX-R) in subjects with severe hemophilia B. Dostęp: <http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/3090A1-400.pdf>.
38. Pfizer. (2015) Protocol B1821010: A Multicenter, Open-Label Study to Compare On-Demand Treatment to a Prophylaxis Regimen of Nonacog-Alfa (BeneFIX) in Subjects with Moderately Severe to Severe Hemophilia B (FIX: C ≤2%). Dostęp:

- http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/B1821010_Public%20Disclosure%20Synopsis.pdf.
39. ClinicalTrials.gov. (2011) NCT00364182: A Multicenter, Open-Label Study To Compare On-Demand Treatment With 2 Prophylaxis Regimens of Recombinant Coagulation Factor IX (BeneFIX) Reformulated Drug Product (rFIX-R) In Subjects With Severe Hemophilia B. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT00364182>.
 40. Pfizer. (2010) Protocol B1821004: An Evaluation of the Safety and Efficacy of On-Demand Treatment with BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) in Chinese Subjects with Hemophilia B. Dostęp: <http://www.pfizer.com/sites/default/files/clinical%20trials/csr%20synopsis/3090A1-3305.pdf>.
 41. ClinicalTrials.gov. (2011) NCT00866606: An Evaluation Of The Safety And Efficacy Of On-Demand Treatment With BeneFIX (Nonacog Alfa, Recombinant Factor IX) In Chinese Subjects With Hemophilia B. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00866606>.
 42. Abbuehl BE. (2014) Safety profile of a new recombinant factor IX (BAX326).
 43. Amano K, Fukutake K, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Shima M, Sakai M, Yamaguchi H, Karumori T. (2014) Evaluation of the safety and efficacy of recombinant Factor IX (nonacog alfa) in Japanese patients with hemophilia B-The second interim analysis of 304 patients in a post-marketing surveillance study 19. *Haemophilia* 20((Amano K.; Fukutake K.) Tokyo Medical University, Tokyo, Japan;(Hanabusa H.) Ogikubo Hospital, Tokyo, Japan;(Taki M.) St. Marianna University, School of Medicine, Yokohama City Seibu Hospital, Yokohama, Japan;(Matsushita T.) Nagoya University Hospital, Nagoya, Japan;(Shima M.) Nara Medical University, Nara, Japan;(Sakai M.) Munakata Suikokai General Hospital, Fukutsu, Japan;(Yamaguchi H.; Karumori T.) Pfizer Japan, Tokyo, Japan):22.
 44. Bjorkman S, Shapiro AD, Berntorp E. (2001) Pharmacokinetics of recombinant factor IX in relation to age of the patient: implications for dosing in prophylaxis. *Haemophilia* 7(1351–8216 (Print)):133–139.
 45. Bjorkman S, Folkesson A, Berntorp E. (2007) In vivo recovery of factor VIII and factor IX: intra- and interindividual variance in a clinical setting. *Haemophilia* 13(1351–8216 (Print)):2–8.
 46. Bjorkman S, Ahlen V. (2012) Population pharmacokinetics of plasma-derived factor IX in adult patients with haemophilia B: implications for dosing in prophylaxis. *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 68(1432–1041 (Electronic)):969–977.
 47. Buyue Y, Chhabra ES, Wang L, Sommer JM. (2011) The effect of factor IXa on thrombin generation activity determination: RFIXFc Vs. BeneFIX(registered trademark) 517. *Blood* 118(21):.
 48. Calvez T, Biou M, Costagliola D, Jullien A-M, Laurian Y, Rossi F, Rothschild C, Sie P. (2001) The French haemophilia cohort: Rationale and organization of a long-term national pharmacosurveillance system 1494. *Haemophilia* 7(1):82–88.
 49. Chambost H, Goudemand J, Briquel M-E, Borel-Derlon A, Jaffry A-C, Bridey F, Chatelanaz C, Henriët C. (2011) Five-year post-marketing surveillance of haemophilia B patient receiving a factor IX concentrate: Final results 574. *J.Thromb.Haemost.* 9((Chambost H.) Department of Pediatric Haematology, La Timone Hospital Marseille, France;(Goudemand J.) Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Lille, France;(Briquel M.-E.) Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Nancy, France;(Borel-Derlon A.) Haemophilia Treatment Centre, University Hospital Caen, France;(Borel-Derlon A.) French HTC, France;(Jaffry A.-C.; Bridey F.; Chatelanaz C.; Henriët C.) LFB les Ulis, France):371.
 50. Chowdary i in. (2015) Improved health-related quality of life (QoL) of haemophilia B patients treated with a weekly 40 IU kg⁻¹ dose of a new long-acting recombinant factor IX (FIX) product, nonacog beta pegol.
 51. Chowdary i in. (2015) Improved health status of haemophilia b patients treated with nonacog beta pegol, a new glycopegylated recombinant fix product with prolonged half-life.
 52. Collins PW, Watson E, Knobe K, Groth A, Moss J. (2011) Phase 3 dose setting for N9-GP, a recombinant fix derivative, in haemophilia B patients using extrapolations of phase 1 data with population pharmacokinetic modelling 576. *J.Thromb.Haemost.* 9((Collins P.W.) Arthur Bloom Haemophilia Centre, Cardiff, United Kingdom;(Watson E.) Development DMPK, Novo Nordisk, Denmark;(Knobe K.) Centre for Thrombosis and Haemostasis, Lund University, Malmo, Sweden;(Groth A.) Quantitative Clinical Pharmacology, Novo Nordisk, Denmark;(Moss J.) Medical and Science Haemostasis, Novo Nordisk, Denmark):761.
 53. Drobic B, Hua Y, Babinchak T, Hall C. (2014) Body mass index-dependent pharmacokinetic analysis of an investigational recombinant factor IX product, IB1001 (trenonacog alfa) and a commercial factor IX product, Nonacog Alfa (BeneFIX) in Hemophilia B patients 15. *Haemophilia* 20((Drobic B.; Hua Y.; Babinchak T.; Hall C.) Cangene Corporation, Winnipeg, Canada):13.
 54. Engelfriet CP, Reesink HW, Blanchette VS, Gringeri A, Yoshioka A, Taki M, Hedner U. (2005) Prophylactic treatment of patients with haemophilia A or haemophilia B 1250. *Vox Sang.* 88(1):62–67.
 55. Fischer K, Kulkarni R, Bradbury M, Ragni MV, Rangarajan S, Dong Y, Li S, Jiang H, Nugent K, Pierce GF, Allen G. (2013) Pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein (RFXFC) in pediatric subjects with hemophilia B: An interim analysis of the kids B-long study 179. *Blood* 122(21):.
 56. Fischer K. (2015) Safety, efficacy and pharmacokinetics of recombinant factor IX FC fusion protein in children with haemophilia B (KIDS B-LONG).

57. Franchini M, Mengoli C, Lippi G, Targher G, Montagnana M, Salvagno GL, Zaffanello M, Cruciani M. (2008) Immune tolerance with rituximab in congenital haemophilia with inhibitors: A systematic literature review based on individual patients' analysis 938. *Haemophilia* 14(5):903–912.
58. Iorio A, Krishnan S, Huynh L, Karner P, Duh MS, Yermakov S. (2014) An indirect comparison of the efficacy of prophylactic use of rFIXFc and other rFIX products and simulation of the effect of compliance on effectiveness 16. *Haemophilia* 20(Iorio A.) McMaster University, Hamilton, Canada;(Krishnan S.) Biogen Idec, Cambridge, United States;(Huynh L.; Karner P.; Duh M.S.; Yermakov S.) Analysis Group, Boston, United States):117–118.
59. Iorio A. (2015) Indirect comparisons of factor consumption, bleeding rates, and infusion frequencies during routine prophylaxis with recombinant factor IX FC fusion protein and other recombinant factor IX products.
60. Iorio A, Krishnan S, Myrén K, Lethagen S, McCormick N, Karner P. (2015) Factor Consumption for Prophylaxis and Treatment of Bleeding: Recombinant Factor IX Fc Fusion Protein Compared With Conventional Recombinant Factor IX. *Value Health* 18(7):A660.
61. Jokela I. (2015) Thrombin generation and pharmacodynamics of once weekly administered recombinant coagulation factor IX in haemophilia B.
62. Kenet. (2015) Efficacy, pharmacokinetics (PK) and safety results of a phase 3 clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated children with hemophilia B.
63. Korth-Bradley I. (2015) Pharmacokinetic (PK) and clinical data support for effectiveness of once-weekly recombinant coagulation factor IX (RFIX) dosing for prophylaxis in patients with moderately severe or severe hemophilia B.
64. Kuhelj R, Jansen M, Feddern J. (2009) Pharmacokinetic properties of a high purity plasma-derived FIX concentrate in haemophilia B adults and children - an overview of clinical data 844. *J.Thromb.Haemost.* 7(S2):1130.
65. Kulkarni R. (2015) Clinical outcomes in children with hemophilia B treated long term with rFIXFc: Interim results of the beyond extension study.
66. Quon DVK, Logan L. (2011) Safety and efficacy of plasma-derived coagulation factor IX concentrate (AlphaNine® SD) in patients with haemophilia B undergoing surgical intervention: a single institution retrospective analysis. *Haemophilia* 17(1):e196-201.
67. Martinowitz U, Shapiro AD, Quon DV, Escobar MA, Kempton CL, Collins P, Chowdary P, Makris M, Mannucci PM, Morfini M, Valentino LA, Gomperts ED, Lee M. (2011) Pharmacokinetic behavior of IB1001, an investigational recombinant factor IX, in patients with hemophilia B: Repeat pharmacokinetic study and subgroup analysis 515. *Blood* 118(21):.
68. Martorell M, Altisent C, Parra R. (2009) Recovery of recombinant factor IX determined in clinical practice 875. *Haemophilia* 15(3):840–842.
69. Mauser-Bunschoten PE, Kleine BI, Van Der Meer FJM, Novakova IRO, Ypma P, Van Der Linden PWG, Strengers PFW. (2009) A phase IV clinical study in haemophilia B patients using an ultrapure factor IX (FIX) plasma product 843. *J.Thromb.Haemost.* 7(S2):512–513.
70. Ng HJ, Lam J, Ling KP, Ho L, Lim CY, Ali MA, Mya D, Ho LP, Lee LH, Tien SL. (2014) A comprehensive review of current hemophilia care and outcomes in Singapore 45. *Haemophilia* 20(Ng H.J.; Ho L.; Ali M.A.; Mya D.; Ho L.P.; Lee L.H.; Tien S.L.) Department of Haematology, Singapore General Hospital, Singapore, Singapore;(Lam J.; Lim C.Y.) Department of Paediatrics, Kangar Kerbau Women's and Children's Hospital, Singapore, Singapore;(Ling Koh P.) Department of Paediatrics, National University Hospital, Singapore, Singapore):125–126.
71. Polack. (2011) Systematic review of pharmacokinetic of factor IX.
72. Powell JS, Apte S, Chambost H, Hermans C, Jackson S, Josephson NC, Mahlangu JN, Ozelo MC, Peerlinck K, Pasi J, Perry D, Ragni MV, Wang X, Jiang H, Li S, I. (2014) Long-acting recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) for perioperative management of subjects with haemophilia B in the phase 3 B-LONG study 82. *British journal of haematology* (Powell J.S.) University of California Davis Sacramento, CA USA;(Apte S.) Department of Haematology Sahyadri Hospital Mahara India;(Chambost H.) CTH Service d'Henullmatologie Penulldiatrique Hopital d'Enfants La Timone APHM Aix Marseille Universitenuill Marseille France;(Hermans C.) Henullmatologie Cliniques Universitaires Saint-Luc Bruxelles Belgium;(Jackson S.) Hemophilia Program of BC-Adult Division St Paul's Hospital Vancouver Canada;(Josephson N.C.) Puget Sound Blood Center Seattle, WA USA;(Mahlangu J.N.) Haemophilia Comprehensive Care Centre University of the Witwatersrand NHLS and Johannesburg Hospital Johannesburg South Africa;(Ozelo M.C.) INCT do Sangue Hemocentro UNICAMP Campinas Brazil;(Peerlinck K.) Bleeding and Vascular Disorders University Hospital Gasthuisberg Leuven Belgium;(Pasi J.) Barts and the London Comprehensive Care Centre LondonUK;(Perry D.) Addenbrooke's Hospital Cambridge UK;(Ragni M.V.) University of Pittsburgh and the Hemophilia Center of Western Pennsylvania Pittsburgh, PA USA;(Wang X.) Department of Haematology Ruijin Hospital Shanghai Jiaotong University School of Medicine Shanghai China;(Jiang H.; Li S.; Cristiano L.M.; Innes A.; Nugent K.; Brennan A.; Luk A.; Allen G.; Pierce G.F.; Robinson B., brian.robinson@biogenidec.com) Biogen Idec Cambridge, MA USA):

73. Powell J, Shapiro A, Ragni M, Negrier C, Windyga J, Ozelo M, Pasi J, Baker R, Potts J, Li S, Mei B, Pierce GF, Robinson B. (2015) Switching to recombinant factor IX Fc fusion protein prophylaxis results in fewer infusions, decreased factor IX consumption and lower bleeding rates. *Br. J. Haematol.* 168(1):113–123.
74. Ragni MV, Pasi KJ, White GC, Giangrande PL, Courter SG, Tubridy KL. (2002) Use of recombinant factor IX in subjects with haemophilia B undergoing surgery. *Haemophilia* 8(1351–8216 (Print)):91–97.
75. Rendo P, Berntorp E, Keeling DM, Makris M, Hermans CR, Mauser-Bunschosten EP, Musso R, Tagliaferri A, Kollmer C, Baumann J, Charnigo R. (2010) Safety of recombinant human factor IX, nonacog alfa, for usual use in pediatric patients: Results from a prospective registry of european hemophilia B patients 660. *Blood* 116(21):.
76. Rendo P, Barrette-Grischow M-K, Smith L, Korth-Bradley JM, Charnigo R, Shafer FE. (2012) Evaluation of two secondary prophylaxis regimens of recombinant factor ix(r-ix) in moderately severe to severe(fix (less-than or equal to)2%) hemophilia b patients 325. *Blood* 120(21):.
77. Rendo P, Smith L, Hsiao-Yu L, Shafer FE. (2013) Nonacog alfa: Analysis of safety data from 6 prospective clinical studies in different patient populations with hemophilia B treated with different therapeutic modalities 177. *Blood* 122(21):.
78. Santagostino E. (2015) Efficacy and safety results of prolong-9FP clinical program of recombinant fusion protein linking coagulation factor ix with albumin (RIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B.
79. Santagostino E. (2015) Efficacy and safety results of a phase 3 pivotal clinical study of recombinant fusion protein linking coagulation factor IX with albumin (RIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B.
80. Santagostino. (2014) Pharmacokinetic results of two phase III clinical studies of coagulation factor IX (recombinant) albumin fusion protein (rIX-FP) in previously treated patients with hemophilia B (PROLONG-9FP).
81. Schramm W, Berger K, Bullinger B, Crispin A, Giangrande P, Giebl A, Gringeri A, Ljung R, Nemes L, von MS, Mantovani L, Serban M. (2009) The european study of clinical, health economic and quality of life outcomes in 1426 haemophilia patients 847. *J.Thromb.Haemost.* 7(S2):247–248.
82. Suzuki T, Fukutake K, Amano K, Hanabusa H, Taki M, Matsushita T, Shima M, Sakai M, Iizuka M, Shibasaki Y. (2012) Evaluation of the safety, efficacy of recombinant factor ix (nonacog alfa) in japanese patients with hemophilia B-interim result of post marketing surveillance study- 323. *Blood* 120(21):.
83. Tortella. (2015) Once weekly Nonacog Alfa in hemophilia B (HEMB): A time course profile of spontaneous bleeds in patients from a pivotal trial.
84. Trujillo. (2014) Safe switching from a plasma-derived to a recombinant factor IX (BAX326) treatment.
85. Urasinski T, Stasyshyn O, Andreeva T, Rusen L, Perina FG, Oh M, Chapman M, Pavlova BG, Wong W-Y, Abbuehl BE. (2014) Prophylaxis with a recombinant factor IX (BAX326null) in pediatric PTPS with hemophilia B 58. *Haemophilia* 20((Urasinski T.) Department of Paediatrics, Paediatric Haematology and Oncology, Pomeranian Medical University in Szczecin, Szczecin, Poland;(Stasyshyn O.) Institute of Blood Pathology and Transfusion Medicine, Academy of Medical Sciences of Ukraine, Lviv, Ukraine;(Andreeva T.) Republican Center for Hemophilia Treatment, St. Petersburg, Russian Federation;(Rusen L.) Prof. Dr. C. T. Nicolau National Institute for Transfusional Hematology, Bucharest, Romania;(Perina F.G.) Regional Clinical Hospital, Ekaterinburg, Russian Federation;(Oh M.; Wong W.-Y.) Baxter, Westlake Village, United States;(Chapman M.; Pavlova B.G.; Abbuehl B.E.) Baxter, Vienna, Austria):67–68.
86. Urasinski. (2014) Safety, efficacy and pharmacokinetics of a recombinant factor IX (BAX326) in previously-treated pediatric patients with hemophilia B.
87. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG. (2003) Comparing outcomes of different treatment regimens for severe haemophilia 1369. *Haemophilia* 9(SUPPL. 1):27–31.
88. Westfeld M, Pollmann H, Niekrens C, Laws H, Girisch M, Halimeh S, Ries M, Severin K, Huth-Kuehne A, Oldenburg J. (2009) Evaluation of safety and efficacy of recombinant Factor IX in daily clinical practice: results of the first year 838. *J.Thromb.Haemost.* 7(S2):1125.
89. White II GC. (1995) Safety and recovery of Mononine in multiple-dose, high-dose regimens 1666. *Acta Haematol.* 94(SUPPL. 1):53–58.
90. Windyga J, Lissitchkov T, Stasyshyn O, Mamonov V, Rusen L, Lamas JL, Oh M, Chapman M, Fritsch S, Pavlova BG, Wong WY, Abbuehl BE. (2012) Pharmacokinetics, efficacy and safety of BAX326, a novel recombinant factor IX: A prospective, controlled, multicenter study in previously treated patients with severe (FIX level < 1%) or moderately severe (FIX level (less-than or equal to) 2%) hemophilia B 322. *Blood* 120(21):.
91. Windyga J, Solano Trujillo MH, Hafeman AE. (2014) BAX326 (RIXUBIS): a novel recombinant factor IX for the control and prevention of bleeding episodes in adults and children with hemophilia B. *Ther Adv Hematol* 5(5):168–180.
92. Zanon E, Iorio A, Rocino A, Artoni A, Santoro R, Tagliaferri A, Coppola A, Castaman G, Mannucci PM, Barillari G, Dragani A, Gamba G, Giuffrida A, Lapecorella M, Mancuso G, i in. (2012) Intracranial haemorrhage in the Italian population of haemophilia patients with and without inhibitors 501. *Haemophilia* 18(1):39–45.

93. Aznar JA, Magallon M, Querol F, Gorina E, Tusell JM. (2000) The orthopaedic status of severe haemophiliacs in Spain. *Haemophilia* 6(1351–8216 (Print)):170–176.
94. Chowdary P, Dasani H, Jones JA, Loran CM, Eldridge A, Hughes S, Collins PW. (2001) Recombinant factor IX (BeneFix) by adjusted continuous infusion: a study of stability, sterility and clinical experience. *Haemophilia* 7(1351–8216 (Print)):140–145.
95. Fischer K, van der Bom JG, Molho P, Negrier C, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, De KP, Grobbee DE, van den Berg HM. (2002) Prophylactic versus on-demand treatment strategies for severe haemophilia: a comparison of costs and long-term outcome. *Haemophilia* 8(1351–8216 (Print)):745–752.
96. Gringeri A. Prospective controlled studies on prophylaxis: an Italian approach. *Haemophilia*. 2003(9):38–43.
97. Ho PJ, Rickard KA. (1995) The use of a highly purified factor IX (FIX) concentrate in patients with «haemophilia B» undergoing surgery. *Aust.N.Z.J.Med.* 25(0004–8291 (Print)):43–45.
98. Kavakli K, Gringeri A, Bader R, Nisli G, Polat A, Aydinok Y. (1998) Inhibitor development and substitution therapy in a developing country: Turkey. *Haemophilia* 4(1351–8216 (Print)):104–108.
99. Rodriguez-Merchan EC, Wiedel JD, Wallny T, Hvid I, Berntorp E, Rivard G-E, Goddard NJ, Querol F, Caviglia H. (2003) Elective orthopaedic surgery for inhibitor patients. *Haemophilia* 9(5):625–631.
100. Schulman S, Loogna J, Wallensten R. (2004) Minimizing factor requirements for surgery without increased risk. *Haemophilia* 10 Suppl 4:35–40.
101. Suzuki N, Takedani H, Hirakawa A, Ushijima Y, Matsushita T. (2015) The features of clearance in recombinant factor IX (BeneFIX®). *Haemophilia* 21(5):702–707.
102. Zanon E, Martinelli F, Bacci C, Zerbinati P, Girolami A. (2000) Proposal of a standard approach to dental extraction in haemophilia patients. A case-control study with good results. *Haemophilia* 6(5):533–536.
103. Alexander M, Barnes C, Barnett P. (2012) Prospective audit of patients with haemophilia: bleeding episodes and management. *J.Paediatr.Child Health* 48(1440–1754 (Electronic)):177–179.
104. Andreeva T. (2015) Safety and efficacy of new nonacog alfa drug (Innonafactor) in prophylactic treatment in patients with severe and moderate hemophilia B.
105. Ashrani AA, Osip J, Christie B, Key NS. (2003) Iliopsoas haemorrhage in patients with bleeding disorders - Experience from one centre 1344. *Haemophilia* 9(6):721–726.
106. Astermark J, Petrini P, Tengborn L, Schulman S, Ljung R, Berntorp E. (1999) Primary prophylaxis in severe haemophilia should be started at an early age but can be individualized 1557. *British journal of haematology* 105(4):1109–1113.
107. Au WY, Lee V, Kho B, Ling AS, Chan D, Chan EY, Chan GC, Cheung WW, Lau CW, Lee CY, Li RC, Li CK, Lin SY, Mak V, Sun L, i in. (2011) A synopsis of current haemophilia care in Hong Kong. *Hong.Kong.Med.J.* 17(1024–2708 (Print)):189–194.
108. Aznar JA, Lucia F, bad-Franch L, Jimenez-Yuste V, Perez R, Batlle J, Balda I, Parra R, Cortina VR. (2009) Haemophilia in Spain 876. *Haemophilia* 15(3):665–675.
109. Berntorp E. (1995) Properties of factor IX concentrates. *Acta Haematol.* 94 Suppl 1(0001–5792 (Print)):8–11.
110. Berntorp E, Shapiro AD, Waters J, Astermark J. (2014) A comparison of the treatment of patients with factor IX deficiency to that of those with factor VIII deficiency: Results of an International Survey conducted as part of the International FIX Treatment Network 103. *Haemophilia* 20(5):362–364.
111. Biss TT, Chan AK, Blanchette VS, Iwenofu LN, McLimont M, Carcao MD. (2008) The use of prophylaxis in 2663 children and adults with haemophilia: results of the 2006 Canadian national haemophilia prophylaxis survey. *Haemophilia* 14(1365–2516 (Electronic)):923–930.
112. Bjorkman S. (2013) Comparative pharmacokinetics of factor VIII and recombinant factor IX: for which coagulation factors should half-life change with age? *Haemophilia* 19(1365–2516 (Electronic)):882–886.
113. Bjorkman S. (2013) Population pharmacokinetics of recombinant factor IX: implications for dose tailoring. *Haemophilia* 19(1365–2516 (Electronic)):753–757.
114. Blanchette VS, McCready M, Achonu C, Abdolell M, Rivard G, Manco-Johnson MJ. (2003) A survey of factor prophylaxis in boys with haemophilia followed in North American haemophilia treatment centres. *Haemophilia* 9 Suppl 1(1351–8216 (Print)):19–26.
115. Bullinger M, Gringeri A, von MS. (2008) [Quality of life of young patients with haemophilia in Europe]. *Bundesgesundheitsblatt.Gesundheitsforschung.Gesundheitsschutz.* 51(1436–9990 (Print)):637–645.
116. Matino D, Makris M, Dwan K, D'Amico R, Iorio A. (2015) Recombinant factor VIII concentrate versus plasma-derived concentrates for treating acute bleeding episodes in people with haemophilia and inhibitors. *Cochrane Database Syst Rev* (12):CD004449.
117. Collins PW, Moss J, Knobe K, Groth A, Colberg T, Watson E. (2012) Population pharmacokinetic modeling for dose setting of nonacog beta pegol (N9-GP), a glycoPEGylated recombinant factor IX. *J.Thromb.Haemost.* 10(1538–7836 (Electronic)):2305–2312.
118. Davydkin. (2015) Safety and efficiency of new nonacog alfa drug in the treatment of bleeding episodes in patients with severe and moderate hemophilia B.

119. De Podesta HD, Ono F, De Oliveira GB, Almeida J, De Paula JC, Batista Neto LV, Silva Barros SB. (2011) Orthopaedic evaluation in children with severe haemophilia A or B submitted to primary prophylaxis therapy in a coagulopathy treatment centre. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):228–232.
120. Djulbegovic B, Hannan MM, Bergman GE. (1995) Concomitant treatment with factor IX concentrates and antifibrinolytics in hemophilia B 1665. *Acta Haematol.* 94(SUPPL. 1):43–48.
121. Kavakli K, Aktuglu G, Kemahli S, Baslar Z, Ertem M, Balkan C, Ar C, Yilmaz KD, Bilenoglu B, Gulseven M, Gurman C. (2006) Inhibitor screening for patients with hemophilia in Turkey 1133. *Turk.J.Hematol.* 23(1):25–32.
122. Klamroth R, Orlovic M, Kubicek-Hofman C, Gottstein S. (2010) [Haemophilia A and haemophilia B. Are there relevant clinical differences?]. *Hamostaseologie.* 30 Suppl 1(0720–9355 (Print)):S26–S27.
123. Kreuz W, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, Schmidt H, Kornhuber B. (1998) When should prophylactic treatment in patients with haemophilia A and B start?--The German experience. *Haemophilia* 4(1351–8216 (Print)):413–417.
124. Linden JV, Kolakoski MH, Lima JE, Du P, Lipton RA. (2003) Factor concentrate usage in persons with hemophilia in New York State. *Transfusion* 43(0041–1132 (Print)):470–475.
125. Lindvall K, Astermark J, Bjorkman S, Ljung R, Carlsson KS, Persson S, Berntorp E. (2012) Daily dosing prophylaxis for haemophilia: a randomized crossover pilot study evaluating feasibility and efficacy. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):855–859.
126. Noone D, O'Mahony B, van Dijk JP, Prihodova L. (2013) A survey of the outcome of prophylaxis, on-demand treatment or combined treatment in 18-35-year old men with severe haemophilia in six countries. *Haemophilia* 19(1365–2516 (Electronic)):44–50.
127. Oladapo AO, Epstein JD, Williams E, Ito D, Gringeri A, Valentino LA. (2015) Health-related quality of life assessment in haemophilia patients on prophylaxis therapy: a systematic review of results from prospective clinical trials. *Haemophilia* 21(5):e344–e358.
128. Olivieri M, Kurnik K, Pfluger T, Bidlingmaier C. (2012) Identification and long-term observation of early joint damage by magnetic resonance imaging in clinically asymptomatic joints in patients with haemophilia A or B despite prophylaxis. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):369–374.
129. Petrini P. (2001) What factor should influence the dosage and interval of prophylactic treatment in patients with severe haemophilia A and B? 1495. *Haemophilia* 7(1):99–102.
130. Philippou H, Adami A, Lane DA, MacGregor IR, Tuddenham EG, Lowe GD, Rumley A, Ludlam CA. (1996) High purity factor IX and prothrombin complex concentrate (PCC): pharmacokinetics and evidence that factor IXa is the thrombogenic trigger in PCC. *Thromb.Haemost.* 76(0340–6245 (Print)):23–28.
131. Poenaru DV, Pătrașcu JM, Andor BC, Popa I. (2014) Orthopaedic and surgical features in the management of patients with haemophilia. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 24(5):685–692.
132. Polack B, Calvez T, Chambost H, Rothschild C, Goudemand J, Claeysens S, Borel-Derlon A, Bardoulat I, Maurel F, Woronoff-Lemsi M-C, EQOFIX Study Group. (2015) EQOFIX: a combined economic and quality-of-life study of hemophilia B treatments in France. *Transfusion* 55(7):1787–1797.
133. Rocca A, Pizzinelli S, Oliovecchio E, Santagostino E, Rocino A, Iorio A. (2011) Replacement therapy with recombinant factor IX. A multicentre evaluation of current dosing practices in Italy. *Blood Transfus.* 9(1723–2007 (Print)):60–69.
134. Saulyte TS, Clausen N, Poulsen LH, Ingerslev J, Rageliene L. (2013) Progression of haemophilic arthropathy in children: a Lithuanian--Danish comparative study. *Haemophilia* 19(1365–2516 (Electronic)):212–218.
135. Scholz U, Syrbe G, Koscielny J, Klamroth R. (2008) Haemophilia A, B or von Willebrand disease type 3 census of patients in the eastern part of Germany 985. *Hamostaseologie* 28(3):150–154.
136. Schulman S, Wallensten R, White B, Smith OP. (1999) Efficacy of a high purity, chemically treated and nanofiltered factor IX concentrate for continuous infusion in haemophilia patients undergoing surgery 1558. *Haemophilia* 5(2):96–100.
137. Schulman S, Eelde A, Holmstrom M, Stahlberg G, Odeberg J, Blomback M. (2008) Validation of a composite score for clinical severity of hemophilia 973. *J.Thromb.Haemost.* 6(7):1113–1121.
138. Shapiro AD, Ragni MV, Lusher JM, Culbert S, Koerper MA, Bergman GE, Hannan MM. (1996) Safety and efficacy of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in previously untreated patients with hemophilia B. *Thromb.Haemost.* 75(0340–6245 (Print)):30–35.
139. Shirahata A, Fukutake K, Higasa S, Mimaya J, Oka T, Shima M, Takamatsu J, Taki M, Taneichi M, Yoshioka A. (2011) An analysis of factors affecting the incidence of inhibitor formation in patients with congenital haemophilia in Japan. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):771–776.
140. Siegmund B, Richter H, Pollmann H. (2010) [Prophylaxis in haemophilia B. Prevention of bleeds and FIX consumption]. *Hamostaseologie.* 30 Suppl 1(0720–9355 (Print)):S35–S38.

141. Sikkema T, Boerboom AL, Meijer K. (2011) A comparison between the complications and long-term outcome of hip and knee replacement therapy in patients with and without haemophilia; a controlled retrospective cohort study 632. *Haemophilia* 17(2):300–303.
142. Sommer JM, Buyue Y, Bardan S, Peters RT, Jiang H, Kamphaus GD, Gray E, Pierce GF. (2014) Comparative field study: impact of laboratory assay variability on the assessment of recombinant factor IX Fc fusion protein (rFIXFc) activity. *Thromb. Haemost.* 112(5):932–940.
143. Tagliaferri A, Rivolta GF, Rossetti G, Pattacini C, Gandini G, Franchini M. (2006) Experience of secondary prophylaxis in 20 adolescent and adult Italian hemophiliacs [3] 1117. *Thrombosis and haemostasis* 96(4):542–543.
144. Tagliaferri A, Franchini M, Coppola A, Rivolta GF, Santoro C, Rossetti G, Feola G, Zanoni E, Dragani A, Iannaccaro P, Radossi P, Mannucci PM. (2008) Effects of secondary prophylaxis started in adolescent and adult haemophiliacs 939. *Haemophilia* 14(5):945–951.
145. Traivaree C, Blanchette V, Armstrong D, Floros G, Stain AM, Carcao MD. (2007) Intracranial bleeding in haemophilia beyond the neonatal period - The role of CT imaging in suspected intracranial bleeding 1042. *Haemophilia* 13(5):552–559.
146. van den Berg HM, Fischer K, van der Bom JG, Roosendaal G, Mauser-Bunschoten EP. (2002) Effects of prophylactic treatment regimens in children with severe haemophilia: a comparison of different strategies. *Haemophilia* 8 Suppl 2(1351–8216 (Print)):43–46.
147. van Dijk K, Fischer K, van der Bom JG, Grobbee DE, van den Berg HM. (2005) Variability in clinical phenotype of severe haemophilia: the role of the first joint bleed. *Haemophilia* 11(1351–8216 (Print)):438–443.
148. Warrier I, Kasper CK, White II GC, Shapiro AD, Bergman GE. (1995) Safety of high doses of a monoclonal antibody-purified factor IX concentrate 1679. *Am.J.Hematol.* 49(1):92–94.
149. Xuan M, Xue F, Fu R, Yang Y, Zhang L, Tian M, Yang R. (2014) Retrospective analysis of 1,226 Chinese patients with haemophilia in a single medical centre 96. *J.Thromb.Thrombolysis* 38(1):92–97.
150. Ahnstrom J, Berntorp E, Lindvall K, Bjorkman S. (2004) A 6-year follow-up of dosing, coagulation factor levels and bleedings in relation to joint status in the prophylactic treatment of haemophilia. *Haemophilia* 10(1351–8216 (Print)):689–697.
151. Aznar JA, Cabrera N, Matysiak M, Zawilska K, Gercheva L, Antonov A, Montanes M, Paez AM, Lissitchkov T. (2009) Pharmacokinetic study of a high-purity factor IX concentrate (Factor IX Grifols) with a 6-month follow up in previously treated patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 15(1365–2516 (Electronic)):1243–1248.
152. Aznar JA, Marco A, Jimenez-Yuste V, Fernandez-Fontecha E, Perez R, Soto I, Parra R, Moreno M, Mingot ME, Moret A. (2012) Is on-demand treatment effective in patients with severe haemophilia? *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):738–742.
153. Bowyer AE, Hillarp A, Ezban M, Persson P, Kitchen S. (2016) Measuring factor IX activity of nonacog beta pegol with commercially-available one-stage clotting and chromogenic assay kits: a two-center study. *J. Thromb. Haemost.*
154. Carcao. Safety, efficacy and pharmacokinetics of nonacog beta pegol (N9-GP) in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously treated pediatric hemophilia B patients.
155. Chevalier Y, Dargaud Y, Lienhart A, Chamouard V, Negrier C. (2013) Seventy-two total knee arthroplasties performed in patients with haemophilia using continuous infusion. *Vox Sang.* 104(2):135–143.
156. Collins PW, Young G, Knobe K, Karim FA, Angchaisuksiri P, Banner C, Gürsel T, Mahlangu J, Matsushita T, Mauser-Bunschoten EP, Oldenburg J, Walsh CE, Negrier C, paradigm 2 Investigators. (2014) Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX in hemophilia B: a multinational randomized phase 3 trial. *Blood* 124(26):3880–3886.
157. Djulbegovic B, Marasa M, Pesto A, Kushner G, Hadley T, Geetha J, Barillari G. (1996) Safety and efficacy of purified factor IX concentrate and antifibrinolytic agents for dental extractions in hemophilia B. *American Journal of Hematology* 51:168–170.
158. Fischer K, Astermark J, van der Bom JG, Ljung R, Berntorp E, Grobbee DE, van den Berg HM. (2002) Prophylactic treatment for severe haemophilia: comparison of an intermediate-dose to a high-dose regimen. *Haemophilia* 8(1351–8216 (Print)):753–760.
159. Gascoigne EW, Dash CH, Harman C, Wilmot D. (2004) A retrospective survey on the safety of Replenine, a high-purity factor IX concentrate. *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 13(1053–8569 (Print)):187–195.
160. Ghosh K, Shetty S, Kulkarni B, Nair S, Pawar A, Khare A, Baidur S, Mohanty D. (2001) Development of inhibitors in patients with haemophilia from India 1478. *Haemophilia* 7(3):273–278.
161. Goudemand J, Peynet J, Chambost H, Negrier C, Briquel ME, Claeysens S, Irlon-Borel A, Guerois C, Caron C, Scherrmann JM, Debray M, Bridey F. (1998) A cross-over pharmacokinetic study of a double viral inactivated factor IX concentrate (15 nm filtration and SD) compared to a SD factor IX concentrate. *Thromb.Haemost.* 80(0340–6245 (Print)):919–924.

162. Hoots WK, Leissinger C, Stabler S, Schwartz BA, White G, Dasani H, Massion C, Negrier C, Schindel F, Schulman S. (2003) Continuous intravenous infusion of a plasma-derived factor IX concentrate (Mononine) in haemophilia B. *Haemophilia* 9(1351–8216 (Print)):164–172.
163. Klukowska A, Laguna P, Svirin P, Shiller E, Vdovin V. (2008) Efficacy and safety of OCTANINE F in children with haemophilia B. *Haemophilia* 14(1365–2516 (Electronic)):531–538.
164. Knobe KE, Sjorin E, Tengborn LI, Petrini P, Ljung RC. (2002) Inhibitors in the Swedish population with severe haemophilia A and B: a 20-year survey. *Acta Paediatr.* 91(0803–5253 (Print)):910–914.
165. Lubetsky A. (2015) Long-term use of coagulation factor ix (recombinant) albumin fusion protein (riX-FP) in previously treated patients with hemophilia b in the PROLONG-9FP program.
166. Mahlangu. (2015) Extended-interval prophylaxis with rixfc in adults and adolescents with hemophilia B: Interim results of the B-yond extension study.
167. Mancuso ME. (2014) GlycoPEGylated factor IX: a new step forward. *Blood* 124(26):3836–3837.
168. Mansouritorghabeh H, Rezaieyazdi Z, Saadati N, Saghafi M, Mirfeizi Z, Rezai J. (2009) Reduced bone density in individuals with severe hemophilia B. *Int.J.Rheum.Dis.* 12(1756–185X (Electronic)):125–129.
169. Martinowitz U, Lissitchkov T, Lubetsky A, Jotov G, Barazani-Brutman T, Voigt C, Jacobs I, Wuerfel T, Santagostino E. (2015) Results of a phase I/II open-label, safety and efficacy trial of coagulation factor IX (recombinant), albumin fusion protein in haemophilia B patients. *Haemophilia* 21(6):784–790.
170. Mauser-Bunschoten EP, Kleine B I, Lopaciuk S, Koopman MM, Van Der Meer FJ, Novakova IR, Ypma P, Van Der Linden PW, Windyga J, Strengers PF. (2011) An ultrapure plasma-derived monoclonal antibody-purified factor IX concentrate (Nonafact(R)), results of phase III and IV clinical studies. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):439–445.
171. Nagel K, Walker I, Decker K, Chan AK, Pai MK. (2011) Comparing bleed frequency and factor concentrate use between haemophilia A and B patients. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):872–874.
172. Negrier C, Powell JS, Valentino LA, Robinson B, Potts J, Li S, Jiang H, Allen G, Brennan A, Pierce GF. (2014) Dosing intervals and bleeding rates before and following treatment with recombinant factor IXFc fusion protein in patients with severe haemophilia B: Experience from the phase 3 B-LONG clinical study 65. *Haemophilia* 20((Negrier C.) Hopital Edouard Herriot, Lyon, France;(Powell J.S.) University of California at Davis, Davis, United States;(Valentino L.A.) Hemophilia and Thrombophilia Center, Rush University Medical, Chicago, United States;(Robinson B.; Potts J.; Li S.; Jiang H.; Allen G.; Brennan A.; Pierce G.F.) Biogen Idec, Cambridge, United States):84–85.
173. Negrier C, Young G, Abdul Karim F, Collins PW, Hanabusa H, Colberg T, Goldman B, Walsh CE, paradigm™ 2 and 4 Investigators. (2016) Recombinant long-acting glycoPEGylated factor IX (nonacog beta pegol) in haemophilia B: assessment of target joints in multinational phase 3 clinical trials. *Haemophilia*.
174. Parquet A, Laurian Y, Rothschild C, Navarro R, Guerois C, Gay V, Durin A, Peynet J, Sultan Y. (1999) Incidence of factor IX inhibitor development in severe haemophilia B patients treated with only one brand of high purity plasma derived factor IX concentrate. *Thromb.Haemost.* 82(0340–6245 (Print)):1247–1249.
175. Pruthi RK, Mathew P, Valentino LA, Sumner MJ, Seremetis S, Hoots WK, NovoSeven in Surgery Study Investigators. (2007) Haemostatic efficacy and safety of bolus and continuous infusion of recombinant factor VIIa are comparable in haemophilia patients with inhibitors undergoing major surgery. Results from an open-label, randomized, multicenter trial. *Thromb. Haemost.* 98(4):726–732.
176. Recht M, Pollmann H, Tagliaferri A, Musso R, Janco R, Neuman WR. (2011) A retrospective study to describe the incidence of moderate to severe allergic reactions to factor IX in subjects with haemophilia B. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):494–499.
177. Ruiz-Saez A, Hong A, Arguello A, Echenagucia M, Boadas A, Fabbrizzi F, Minichilli F, Bosch NB. (2005) Pharmacokinetics, thrombogenicity and safety of a double viral inactivated factor IX concentrate compared with a prothrombin complex concentrate. *Haemophilia* 11(1351–8216 (Print)):583–588.
178. Santagostino E, Martinowitz U, Lissitchkov T, Pan-Petes B, Hanabusa H, Oldenburg J, Boggio L, Negrier C, Pabinger I, von Depka Prondzinski M, Altisent C, Castaman G, Yamamoto K, Álvarez-Roman M-T, Voigt C, i in. (2016) Long-acting recombinant coagulation factor IX albumin fusion protein (riX-FP) in hemophilia B: results of a phase 3 trial. *Blood* 127(14):1761–1769.
179. Serban M, Skotnicki AB, Colovic M, Jinca C, Klukowska A, Laguna P, Wolf DM. (2012) Clinical efficacy, safety and pharmacokinetic properties of the plasma-derived factor IX concentrate Haemonine in previously treated patients with severe haemophilia B. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):175–181.
180. Shapiro AD, White II GC, Kim HC, Lusher JM, Bergman GE. (1997) Efficacy and safety of monoclonal antibody purified factor IX concentrate in haemophilia B patients undergoing surgical procedures 1609. *Haemophilia* 3(4):247–253.
181. Tagariello G, Iorio A, Santagostino E, Morfini M, Bisson R, Innocenti M, Mancuso ME, Mazzucconi MG, Pasta GL, Radossi P, Rodorigo G, Santoro C, Sartori R, Scaraggi A, Solimeno LP, i in. (2009) Comparison of the rates of joint arthroplasty in patients with severe factor VIII and IX deficiency: An index of different clinical severity of the 2 coagulation disorders 796. *Blood* 114(4):779–784.

182. Uprichard J, Adamidou D, Goddard NJ, Mann HA, Yee TT. (2012) Factor IX replacement to cover total knee replacement surgery in haemophilia B: a single-centre experience, 2000-2010. *Haemophilia* 18(1365–2516 (Electronic)):46–49.
183. White II GC, Shapiro AD, Kurczynski EM, Kim HC, Bergman GE, Benjamin L, Brooks P, Cornell NJ, Czapek E, Davis RT, DiMichele D, Djulbegovic B, Gill JC, Goldsmith J, Gordon ME, i in. (1995) Variability of in vivo recovery of factor IX after infusion of monoclonal antibody purified factor IX concentrates in patients with hemophilia B 1677. *Thrombosis and haemostasis* 73(5):779–784.
184. Windyga J, Stefanska E, Lopaciuk S, Juszynski A, Wozniak D, Strzelecki O. (2005) [The orthopaedic status of a selected severe haemophilia group]. *Pol.Arch.Med.Wewn.* 113(0032–3772 (Print)):562–569.
185. Witmer C, Presley R, Kulkarni R, Soucie JM, Manno CS, Raffini L. (2011) Associations between intracranial haemorrhage and prescribed prophylaxis in a large cohort of haemophilia patients in the United States. *Br.J.Haematol.* 152(1365–2141 (Electronic)):211–216.
186. Wu R, Luke KH, Poon MC, Wu X, Zhang N, Zhao L, Su Y, Zhang J. (2011) Low dose secondary prophylaxis reduces joint bleeding in severe and moderate haemophilic children: a pilot study in China. *Haemophilia* 17(1365–2516 (Electronic)):70–74.
187. Young. (2014) Safety and efficacy of nonacog beta pegol (N9-GP) for prophylaxis and treatment of bleeding episodes in previously-treated patients with hemophilia B: Results from an extension trial.
188. Young G, Collins PW, Colberg T, Chuansumrit A, Hanabusa H, Lentz SR, Mahlangu J, Mauser-Bunschoten EP, Négrier C, Oldenburg J, Patiroglu T, Santagostino E, Tehrani R, Zak M, Karim FA. (2016) Nonacog beta pegol (N9-GP) in haemophilia B: A multinational phase III safety and efficacy extension trial (paradigmTM4). *Thromb. Res.* 141:69–76.
189. Zappa S, McDaniel M, Marandola J, Allen G. (2012) Treatment trends for haemophilia A and haemophilia B in the United States: Results from the 2010 practice patterns survey 453. *Haemophilia* 18(3):e140–e153.
190. Zorenko. (2015) The pharmacokinetic properties, safety and tolerability of a new nonacog ALFA (Innonafactor) in patients with hemophilia B.
191. Harper P, Brassier M, Moore L, Teague L, Pitcher L, Ockelford P. (2003) The challenge arising from the cost of haemophilia care: An audit of haemophilia treatment at Auckland Hospital 1353. *New Zealand Med.J.* 116(1180):.

10. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania bazy MEDLINE przez pubmed.com	6
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania w bazie EMBASE przez embase.com.....	7
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane CENTRAL.....	7
Tabela 4.	Wyniki przeszukania towarzystw zajmujących się tematyką hemofilii	8
Tabela 5.	Słowa kluczowe zastosowane w celu wyszukania opracowań wtórnych i alertów dotyczących bezpieczeństwa	9
Tabela 6.	Procedury eliminacji stosowane w produkcji koncentratów czynników krzepnięcia krwi [1]	10
Tabela 7.	Towarzystwa zajmujące się problematyką hemofilii	10
Tabela 8.	Przegląd interwencji refundowanych w Polsce we wskazaniu hemofilia B, w ramach Programu Lekowego „Zapobieganie krwawieniom u dzieci z hemofilią A i B”.....	12
Tabela 9.	Charakterystyka badań włączonych do oceny parametrów farmakokinetycznych	27
Tabela 10	Skale wykorzystywane do oceny efektów terapeutycznych u pacjentów z hemofilią B	32
Tabela 11.	Badania w toku zidentyfikowane na stronie clinicaltrials.gov, EU Register Trial oraz ISRCTN.....	39
Tabela 12.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	43
Tabela 13.	Formularz do oceny wiarygodności badań RCT wg skali Jadad	44
Tabela 14.	Formularz do oceny Ryzyka Błędu (ang. <i>Risk of Bias</i> , RoB) badań RCT zaproponowany przez Cochrane.....	44
Tabela 15.	Kryteria oceny ryzyka błędu zaproponowane przez Cochrane.....	45
Tabela 16.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych (skala NICE).....	48
Tabela 17.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych	49
Tabela 18.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych	50
Tabela 19.	Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych	51
Tabela 20.	Formularz ekstrakcji danych ciągłych	51