

## ANALIZA KLINICZNA

Wersja 1.0



### OBIZUR® W LECZENIU KRWAWIEŃ W NABYTEJ HEMOFILII A



## HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Projekt zakończono: 28.02.2020 r.

[REDACTED]

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT i ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy. Konflikt interesów ekspertów zewnętrznych nieznan.

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**Shire Polska Sp. z o.o.**

Plac Europejski 1  
Warszawa 00-844

[REDACTED]

# Spis treści

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WSTĘP.....</b>	<b>12</b>
1.1. Cel analizy klinicznej .....	12
1.2. Definicja problemu decyzyjnego .....	12
<b>2. METODYKA ANALIZY KLINICZNEJ .....</b>	<b>14</b>
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej.....	14
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań.....	14
2.2.1. Kryteria włączenia .....	14
2.2.2. Kryteria wykluczenia .....	16
2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych.....	17
2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej .....	18
2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji.....	18
2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych.....	19
2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych.....	19
2.5. Analiza statystyczna wyników .....	20
<b>3. WYNIKI WYSZUKIWANIA BADAŃ KLINICZNYCH .....</b>	<b>21</b>
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	21
3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych .....	29
3.2.1. Badania eksperymentalne.....	29
3.2.2. Badania obserwacyjne (RWD – real world data).....	31
<b>4. WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W BADANIACH EKSPERYMENTALNYCH.....</b>	<b>41</b>
4.1. Skuteczność OBI w badaniach eksperymentalnych .....	41
4.1.1. Kontrola krwawienia .....	41
4.1.2. Całkowita dawka, liczba oraz częstość infuzji konieczne do zatrzymania krwawienia .....	44
4.1.3. Poziom aktywności FVIII .....	46
4.2. Analiza bezpieczeństwa OBI w badaniach eksperymentalnych .....	47
4.2.1. TEAE ogółem.....	47
4.2.2. Zgony .....	48
4.2.3. Szczegółowe TEAE.....	48

4.2.4.	TEAE o szczególnej istotności klinicznej.....	49
<b>5.</b>	<b>WYNIKI ANALIZY KLINICZNEJ W BADANIACH PROWADZONYCH W RAMACH RZECZYWISTEJ PRAKTYKI KLINICZNEJ (RWD) .....</b>	<b>51</b>
5.1.	Skuteczność i bezpieczeństwo OBI .....	51
5.1.1.	Kontrola krwawienia .....	51
5.1.2.	Bezpieczeństwo OBI .....	55
5.1.3.	Opisy i serie przypadków .....	58
5.2.	Skuteczność i bezpieczeństwo aPCC.....	64
5.2.1.	Kontrola krwawienia .....	64
5.2.2.	Bezpieczeństwo aPCC.....	69
5.2.3.	Opis przypadków dla aPCC .....	71
5.3.	Skuteczność i bezpieczeństwo rFVIIa .....	76
5.3.1.	Kontrola krwawienia .....	76
5.3.2.	Bezpieczeństwo rFVIIa .....	81
5.3.3.	Opis przypadków.....	83
5.4.	Skuteczność i bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej (rFVIIa i aPCC podawane naprzemiennie) .....	94
5.4.1.	Kontrola krwawienia .....	94
5.4.2.	Bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej rFVIIa/aPCC .....	96
5.4.3.	Opis przypadków.....	96
<b>6.</b>	<b>POSZERZONA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA .....</b>	<b>99</b>
6.1.	Komunikaty bezpieczeństwa .....	99
6.1.1.	Obizur .....	99
6.1.2.	NovoSeven .....	100
6.1.3.	FEIBA NF .....	101
<b>7.</b>	<b>WYNIKI OPRACOWAŃ WTÓRNYCH .....</b>	<b>103</b>
<b>8.</b>	<b>WNIOSKI KOŃCOWE .....</b>	<b>104</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>112</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>114</b>
<b>11.</b>	<b>ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE.....</b>	<b>117</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>118</b>
<b>13.</b>	<b>SPIS TABEL .....</b>	<b>126</b>
<b>14.</b>	<b>SPIS RYSUNKÓW.....</b>	<b>128</b>
<b>ANEKS A.</b>	<b>WYNIKI WYSZUKIWANIA.....</b>	<b>129</b>

A.1.	Przeszukanie baz informacji medycznej.....	129
A.1.	Dodatkowe źródła danych.....	133
A.2.	Badania wykluczone z analizy klinicznej.....	135
A.3.	Badania w toku.....	171
<b>ANEKS B.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA CHARAKTERYSTKA BADAŃ WŁĄCZONYCH.....</b>	<b>172</b>
B.1.	Badania dla preparatu Obizur.....	172
B.1.1.	Badanie eksperymentalne.....	172
B.1.2.	Badania prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej.....	174
B.2.	Badania obserwacyjne dla preparatów FEIBA i NovoSeven.....	182
B.3.	Badania obserwacyjne dla preparatu FEIBA.....	194
B.4.	Badania obserwacyjne dla preparatu NovoSeven.....	206
B.5.	Opisy przypadków.....	226
<b>ANEKS C.</b>	<b>SZCZEGÓŁOWA OCENA WIARYGODNOŚCI WŁĄCZONYCH BADAŃ.....</b>	<b>253</b>
C.1.	Badania eksperymentalne i obserwacyjne.....	253
C.1.1.	Badania dla preparatu OBI.....	253
C.1.2.	Badania dla preparatu aPCC.....	253
C.1.3.	Badania dla preparatu rFVIIa.....	255
C.1.4.	Badania porównujące preparaty aPCC i rFVIIa.....	256
C.2.	Opisy przypadków.....	257
C.3.	Przeglądy systematyczne.....	263
<b>ANEKS D.</b>	<b>DEFINICJE PUNKTÓW KOŃCOWYCH WYKORZYSTANE W BADANIACH WŁĄCZONYCH DO ANALIZY.....</b>	<b>264</b>
<b>ANEKS E.</b>	<b>FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ ...</b>	<b>268</b>
E.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii.....	268
E.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań.....	269
E.2.1.	Skala NICE.....	269
E.2.2.	Skala JBI.....	269
E.3.	Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR II.....	270
<b>ANEKS F.</b>	<b>FORMULARZE DO EKSTRAKЦИИ DANYCH Z BADANIA.....</b>	<b>273</b>
F.1.	Formularz do charakterystyki badań.....	273
F.2.	Formularze do ekstrakcji danych.....	275

## Indeks skrótów

<b>AE</b>	Zdarzenia niepożądane ( <i>Adverse events</i> )
<b>AHA</b>	Nabyta hemofilia typu A ( <i>Acquired Haemophilia A</i> )
<b>AOTMIT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>aPCC</b>	koncentrat aktywowanych czynników zespołu protrombiny ( <i>Activated Ptoyhombin Complex Concentrates</i> )
<b>BHK</b>	Komórki Nerek Noworodka Chomika ( <i>Baby Hamster Kidney Cells</i> )
<b>BU</b>	Jednostka Bathesda
<b>CI</b>	Przedział ufności ( <i>Confidence Interval</i> )
<b>DSMB</b>	Rada ds. Kontroli Danych i Bezpieczeństwa ( <i>Data ans Safety Monitoring Board</i> )
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>FDA</b>	Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków ( <i>Food and Drug Administration</i> )
<b>FVIII</b>	Czynnik VIII krzepnięcia krwi ( <i>factor VIII</i> )
<b>hFVIII</b>	Ludzki czynnik VIII krzepnięcia krwi ( <i>human coagulation factor VIII</i> )
<b>IQR</b>	Rozstęp kwartylowy ( <i>interquartile range</i> )
<b>ITT</b>	Analiza zgodna z intencją leczenia ( <i>Intention to treat analysis</i> )
<b>n</b>	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
<b>N</b>	Liczebność grupy
<b>NNT</b>	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich ( <i>Number needed to treat</i> )

---

<b>NICE</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych w Anglii i Walii ( <i>National Institute for Clinical Excellence</i> )
<b>Ob.</b>	Okres obserwacji
<b>OBI</b>	Obizur
<b>p</b>	Poziom istotności statystycznej
<b>PICO</b>	Populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe ( <i>Population, intervention, comparator, outcomes</i> )
<b>PP</b>	Analiza zgodna z protokołem badania ( <i>Per protocol</i> )
<b>pts</b>	pacjenci
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>rFVIIa</b>	Rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa ( <i>recombinant activated factor VIIa</i> )
<b>r-pFVIII</b>	Rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej, Obizur® ( <i>recombinant porcine factor VIII</i> )
<b>SAE</b>	Ciężkie zdarzenia niepożądane ( <i>Serious adverse events</i> )
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe ( <i>Standard deviation</i> )
<b>TEAE</b>	Zdarzenia niepożądane zaistniałe w trakcie leczenia ( <i>Treatment emergent adverse events</i> )
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

# Streszczenie

## ■ Cel

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Obizur® (susococog alfa [rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej] ang. *recombinant porcine factor VIII*; r-pFVIII; OBI) w porównaniu z terapią omijającą z wykorzystaniem koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (*recombinant activated factor VII*; rFVIIa, NovoSeven®) i/lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (*activated prothrombin complex concntrate*, aPCC, FEIBA®) w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A (AHA), spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

## ■ Metodyka

Niniejszą analizę kliniczną przeprowadzono w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w wyniku przeglądu systematycznego, który został wykonany zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce (AOTMiT, 2016) oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA. Przeprowadzono systematyczny przegląd baz danych informacji medycznej (MEDLINE, EMBASE, Cochrane i inne) w celu identyfikacji badań umożliwiających porównanie skuteczności i bezpieczeństwa OBI względem rFVIIa i aPCC. Poszukiwano także eksperymentalnych badań jednoramiennych (typu pre/post) oraz badań prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, w tym opisy przypadków), w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo ocenianych preparatów. Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków.

## ■ Charakterystyka badań klinicznych

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i źródeł dodatkowych zidentyfikowano łącznie 1769 pozycji bibliograficznych, w tym pozycje powtarzające się. W wyniku wstępnej selekcji odnalezionych dowodów naukowych, w oparciu o tytuły oraz abstrakty, do dalszej analizy zakwalifikowano 588 publikacji. Kryteria włączenia do analizy, na podstawie pełnych tekstów oraz przeprowadzonego przeszukania dodatkowego spełniło 141 badań pierwotnych (w tym 95 badań stanowiące prezentację pojedynczych przypadków) opisanych łącznie w 159 publikacjach. Do analizy zakwalifikowano także 2 przeglądy systematyczne, w których uwzględniono ocenę przedmiotowej interwencji.

Pomimo zgromadzenia szerokiej bazy dowodowej, nie odnaleziono badań typu *head to head* umożliwiających bezpośrednie porównanie ocenianej interwencji z komparatorami, jak również badań pozwalających na dokonanie porównania pośredniego.

Do analizy zakwalifikowano pojedyncze badanie eksperymentalne, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo OBI w populacji pacjentów z AHA. Było to prospektywne, wielośrodkowe badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby. Do badania zakwalifikowano łącznie 29 pacjentów z AHA oraz krążącym inhibitorem przeciwko FVIII z ciężkim epizodem krwawienia w wywiadzie (średnia wieku: 70 lat). W badaniu preparat OBI podawano w dawce początkowej 200 U/kg. Kolejne dawki ustalane były indywidualnie



na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz mierzonej aktywności FVIII. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których interwencja była skuteczna lub częściowo skuteczna w 24h horyzoncie czasowym. Wyniki zakresu skuteczności analizowano dla wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą AHA, co odpowiada metodzie analizy mITT, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania, co odpowiada metodzie analizy ITT.

Pozostałe doniesienia były badaniami obserwacyjnymi prowadzonymi w kohortach pacjentów. W badaniach oceniano przede wszystkim: skuteczność hemostatyczną, dawkowanie oraz czas ekspozycji na dany lek, rzadziej odnoszono się do bezpieczeństwa zastosowanej terapii. Ostatecznie przeanalizowano: 7 badań, w których oceniano skuteczność OBI, 21 badań dla aPCC, 28 badań dla rFVIIa oraz 6 badań dla terapii sekwencyjnej. Uzupełnienie wnioskowania, ze względu na rzadki charakter choroby, stanowi analiza badań o charakterze opisu/serii przypadków (19 prac dla OBI, 27 dla aPCC, 61 doniesień dla rFVIIa, oraz 4 dotyczące sekwencyjnego wykorzystania preparatów terapii omijającej).

## ■ Wyniki analizy skuteczności

### *Skuteczność OBI*

Wyniki badania eksperymentalnego wskazują, że pozytywną odpowiedź na leczenie w 24. godz. od podania OBI obserwowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia (n=28) natomiast sukces terapeutyczny uzyskano w przypadku 24 (86%) krwawień pierwotnych. Dodatkowo, w trakcie trwania badania zanotowano 33 epizody krwawienia współwystępującego i/lub wtórnego u 17 pacjentów. Większość z nich (70%) opanowano w ciągu dwóch dni terapii OBI.

W przypadku pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny, mediana dawki podawanej na infuzję w celu skutecznego leczenia pierwotnego krwawienia wynosiła 116,5 U/kg, natomiast mediana dawki całkowitej 1580 U/kg przy medianie czasu trwania terapii wynoszącej 6,5 dnia. Analiza danych post-hoc dotycząca dawkowania OBI koniecznego do uzyskania sukcesu terapeutycznego wskazała, iż po podaniu dawki inicjującej (200 U/kg) mediana kolejnych dawek maleje o ponad 40%, spadek ten jest szczególnie silnie wyrażony w pierwszych 48H terapii. W badaniu zaobserwowano przy tym, iż mediana dawki zależna jest od wyjściowego poziomu inhibitora pFVIII. W badaniu eksperymentalnym, wśród pacjentów, u których początkowy poziom inhibitora pFVIII wynosił  $\geq 10$  BU, mediana dawki w ciągu pierwszych 24h godzin wzrosła od 200 U/kg (pierwsza dawka) do 325 U/kg.

Wyniki badań dla preparatu OBI prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki badań głównych. W przypadku większości doniesień preparat OBI stosowano jako kolejną linię leczenia po niepowodzeniu terapii omijającej, natomiast część krwawień zakwalifikowano jako ciężkie (zagrożające życiu). Pomimo tak obciążonej grupy pacjentów, zastosowanie OBI wiązało się z osiągnięciem sukcesu terapeutycznego w ponad 80% przypadków. Dawka inicjująca była niższa niż w badaniu eksperymentalnym, natomiast czas trwania leczenia wahał się od 1 do 26 dni, a całkowita liczba infuzji od 1 do 90.

### *Skuteczność aPCC i/lub rFVIIa*

Nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla komparatorów. W badaniach obserwacyjnych skuteczność terapii omijającej wynosiła około 90%. Przebieg terapii z wykorzystaniem czynników omijających różni się pomiędzy badaniami. Raportowana mediana dawki całkowitej dla aPCC waha się pomiędzy 15 500 a 48 000 U (zakres:

6000-68 000), zaś w przypadku rFVIIa wynosi od 309 do 900 µg/kg (zakres: 46-1700). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła natomiast od 2 do 16 dni dla aPCC (zakres: 1-48) zaś dla rFVIIa od 1 do 6 dni (zakres: 1-33).

## ■ Wyniki analizy bezpieczeństwa

### *Bezpieczeństwo OBI*

W badaniu eksperymentalnym OBI-1-301/301a TEAE zaobserwowano u 27 (93%) pacjentów. W większości przypadków zdarzenia te miały charakter łagodny lub umiarkowany, natomiast u 4 pacjentów wskazuje się na prawdopodobny związek z przyjmowanym leczeniem (wykształcenie przeciwciał anti-pFVIII, okluzja końcówki cewnika centralnego, częstoskurcz i niedociśnienie). Wystąpienie SAE raportowano natomiast u 13 chorych, przy czym w ocenie autorów były to zdarzenia niezwiązane z leczeniem. U 5 pacjentów wystąpienie TEAE (w tym u 2 wytworzenie przeciwciał anti-pFVIII) było przyczyną wycofania z badania. Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych OBI należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaparcia 41%, biegunki 24%), spadek stężenia potasu w surowicy (hipokaliemia 24%), niedokrwistość (21%) oraz obrzęki obwodowe (21%), nie były one jednak wiązane z leczeniem a ogólnym stanem pacjenta. W trakcie trwania badania zanotowano 7 zgonów: 3 przypadki sepsy, 3 zgony związane z krwawieniem (1 dojelitowe, 2 śródczaszkowe) oraz jeden przypadek niewydolności nerek (u pacjenta z chorobą nerek w wywiadzie). Pacjenci, których bezpośrednią przyczyną zgonu było krwawienie, w chwili zgonu leczeni byli innymi preparatami hemostatycznymi (rFVIIa w skojarzeniu z OBI, aPCC).

Za TEAE o szczególnej istotności klinicznej uznano zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, małopłytkowość i reakcje nadwrażliwości oraz immunogenność. W populacji pacjentów, u których obserwowano obecność przeciwciał anti-pFVIII przed rozpoczęciem leczenia OBI (N = 10), na zakończenie leczenia u 2 chorych miano przeciwciał wzrosło, zaś u pozostałych antygen ten wyeliminowano. U 5 kolejnych pacjentów doszło do wykształcenia przeciwciał anti-pFVIII *de novo* po podaniu OBI w okresie między 8 a 85 dniem od rozpoczęcia terapii, u 2 z nich wzrosło dodatkowo miano przeciwciał anti-hFVIII. Pozostałych TEAE o szczególnym znaczeniu klinicznym nie obserwowano.

Wyniki badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają te uzyskane w badaniu eksperymentalnym. Wytworzenie lub zwiększenie miana przeciwciał anti-pFVII może modyfikować przebieg leczenia. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe występowały niezmiernie rzadko, wyłącznie w odosobnionych przypadkach.

W przypadku zastosowania terapii omijającej zdarzenia niepożądane o charakterze ogólnym raportowano wyłącznie w pojedynczych pracach. Dotyczyły one przede wszystkim takich zdarzeń jak gorączka, wymioty czy bóle głowy. Do najcięższych zdarzeń niepożądanych związanych z terapią omijającą kwalifikowano epizody o charakterze zakrzepowo-zatorowym. U części pacjentów obserwowano nieprawidłowości laboratoryjne bez dalszych konsekwencji klinicznych, jednak u niektórych leczonych odnotowano przypadki objawowych epizodów zakrzepowych, w tym niektóre zakończone zgonem. Zaburzenia występowały przy tym stosunkowo rzadko, natomiast zaobserwowano, iż numerycznie częściej do zdarzeń tych dochodzi po podaniu preparatu aPCC (~4% pacjentów) niż w przypadku rFVIIa (~2,2%).

## ■ Wnioski końcowe

Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBI u pacjentów z epizodem krwawienia w przebiegu AHA, niezależnie czy OBI stosowany jest w I linii leczenia, czy też po niepowodzeniu

wcześniejszej terapii (kolejny rzut leczenia epizodu krwawienia). Jednocześnie, wyniki dla ocenianych parametrów porównywalne są z tymi obserwowanymi po zastosowaniu opcji alternatywnych tj. terapii omijającej z zastosowaniem aPCC i/lub rFVIIa. **Co istotne, wyłącznie w przypadku zastosowania OBI istnieje możliwość monitorowania faktycznej aktywności czynnika VIII, co minimalizuje ryzyko rozwoju zdarzeń o charakterze zakrzepowo-zatorowym oraz pozwala na wyeliminowanie ryzyka niepotrzebnego podawania leku, co z kolei w szerszym ujęciu może przełożyć się na ograniczenie kosztów związanych z terapią.**

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Obizur® (susococog alfa [rekombinowany antyhemolityczny czynnik VIII o sekwencji wieprzowej] ang. *recombinant porcine factor VIII*; r-pFVIII; OBI) w porównaniu z terapią omijającą z wykorzystaniem koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (*recombinant activated factor VII*; rFVIIa, NovoSeven®) i/lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (*activated prothrombin complex concnetrate*, aPCC, FEIBA®) w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu nabytej hemofilii A (AHA), spowodowanej wytworzeniem przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (FVIII).

## 1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej zobrazowano w tabeli poniżej (Tabela 1). Uzasadnienie definicji populacji docelowej oraz wyboru komparatorów i miar efektu klinicznego oraz bezpieczeństwa przedstawiono w ramach analizy problemu decyzyjnego zaprezentowanego w osobnym dokumencie [1].

**Tabela 1.**  
Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO

Obszar	Definicja
<b>Populacja</b>	Dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A spowodowaną przez przeciwciała przeciwko czynnikowi VIII oraz epizodami krwawienia, którzy wymagają stosowania terapii omijającej
<b>Oceniana interwencja</b>	Obizur (OBI) podawany dożylnie w dawce początkowej zgodnej z ChPL (200 IU/kg m.c.) lub zgodnie z najnowszymi wytycznymi HTRS 2017 (50–100 IU/kg m.c.) w dowolnym rzucie leczenia epizodu krwawienia (tj. niezależnie od linii leczenia). Dawka podtrzymująca oraz częstość podawania powinny opierać się na wynkach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej
<b>Komparatory</b>	Fe ba (aPCC), NovoSeven (rFVIIa) – niezależnie od linii leczenia – lub terapia sekwencyjna z wykorzystaniem preparatów Feiba i NovoSeven

Obszar	Definicja
<p><b>Punkty końcowe</b></p> <p><b>Analiza skuteczności</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Kontrola krwawienia               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ ocena skuteczności hemostatycznej (wczesna, późna)</li> <li>○ sukces terapeutyczny</li> <li>○ kontrola krwawień współistniejących i/lub wtórnych</li> </ul> </li> <li>• Dawkowanie               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ liczba infuzji do zatrzymania krwawienia</li> <li>○ dawka całkowita do zatrzymania krwawienia</li> <li>○ dawka pojedyncza</li> <li>○ częstotliwość dawkowania</li> <li>○ czas ekspozycji na lek</li> </ul> </li> <li>• Poziom aktywności FVIII (dot. wyłącznie OBI)</li> <li>• Nawrót krwawienia</li> </ul>
<p><b>Analiza bezpieczeństwa</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AE ogółem</li> <li>• zgony</li> <li>• AE o szczególnej istotności klinicznej               <ul style="list-style-type: none"> <li>○ zdarzenia zakrzepowo-zatorowe</li> <li>○ małopłytkowość i reakcje nadwrażliwości</li> <li>○ immunogenność</li> </ul> </li> </ul>

## 2. Metodyka analizy klinicznej

### 2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki pierwotnych i wtórnych badań klinicznych, odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia i wykluczenia badań klinicznych do/z analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie źródeł informacji medycznej,
- selekcja badań w oparciu o kryteria włączenia do analizy,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie klinicznej,
- ocena istotności statystycznej i klinicznej wyników badań włączonych do analizy,
- ocena homogeniczności badań klinicznych,
- przedstawienie wyników i opracowanie wniosków.

### 2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania kliniczne spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia.

#### 2.2.1. Kryteria włączenia

##### Populacja docelowa

- dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A oraz epizodami krwawienia wymagającymi terapii z zastosowaniem czynników omijających

Do analizy włączano także badania, w których pacjenci poniżej <18 r.ż. stanowili niewielki odsetek chorych, a mediana (ewentualnie średnia) wieku dla grupy badanej nie była niższa niż 55 lat<sup>1</sup> (wyjątek: badania prowadzone w populacji kobiet w połogu).

<sup>1</sup> Wartość przyjęta arbitralnie, w oparciu o dane epidemiologiczne dotyczące średniego wieku w chwili rozpoznania AHA (UK Haemophilia Centre Doctors' Organisation, AHA-POL) [1]

## Oceniana interwencja

**Obizur** (OBI) podawany dożylnie w dawce początkowej zgodnej z ChPL (200 IU/kg m.c.) lub zgodnie z najnowszymi wytycznymi HTRS 2017 (50–100 IU/kg m.c.) [2, 3]. Dawka podtrzymująca oraz częstość podawania powinny opierać się na wynikach aktywności czynnika VIII (utrzymywanej w odpowiednich granicach) oraz osiągniętej odpowiedzi klinicznej [2].

## Komparator

- Feiba (aPCC)
- NovoSeven (rFVIIa)
- terapia sekwencyjna z wykorzystaniem Feiba i NovoSeven (preparaty podawane naprzemiennie)

## Punkty końcowe

- Skuteczność
  - Kontrola krwawienia
    - ocena skuteczności hemostatycznej (wczesna, późna)
    - sukces terapeutyczny
    - kontrola krwawień współistniejących i/lub wtórnych
  - Dawkowanie
    - liczba infuzji do zatrzymania krwawienia
    - dawka całkowita do zatrzymania krwawienia
    - dawka pojedyncza
    - częstotliwość dawkowania
    - czas ekspozycji na lek
  - poziom aktywności FVIII (dot. wyłącznie OBI)
  - nawrót krwawienia
- Bezpieczeństwo
  - AE ogółem
  - zgony
  - AE o szczególnej istotności klinicznej
    - zdarzenia zakrzepowo-zatorowe
    - małopłytkowość i reakcje nadwrażliwości
    - immunogenność

## Metodyka badań klinicznych

- randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,
- nierandomizowane badania z grupą kontrolną,
- badania kliniczne (randomizowane i nierandomizowane), w których co najmniej w jednym ramieniu stosowano oceniane interwencje,

- badania obserwacyjne, w tym badania rejestrowe, serie i prezentacje pojedynczych przypadków (patrz ograniczenia niżej),
- przeglądy systematyczne i metaanalizy.

Poszukiwano prac oceniających skuteczność i/lub bezpieczeństwo powyższych interwencji stosowanych w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z nabytą hemofilią A. Poszukiwano zarówno badań bezpośrednio porównujących preparaty Obizur oraz FEIBA i/lub NovoSeven, jak również badań jednoramiennych, w których dokonano oceny skuteczności i bezpieczeństwa preparatów Obizur czy FEIBA i/lub NovoSeven. W przypadku badań ukierunkowanych na porównania niebędące przedmiotem tej analizy np. aPCC vs hFVIII, uwzględniano tylko ramiona, w których stosowano interwencje oceniane. W przypadku prac porównujących dawkowanie lub sposób podawania ocenianych interwencji, poszczególne ramiona traktowano niezależnie. Włączano badania opublikowane zarówno w postaci pełnych tekstów, jak i abstraktów, raportów z badań oraz doniesień konferencyjnych.

### Dodatkowe kryteria włączenia – opisy przypadków

Ze względu na ograniczoną liczbę danych dotyczących ocenianej interwencji zdecydowano, iż do analizy zostaną włączone wszystkie odnalezione opisy przypadków, w których opisano zastosowanie preparatu Obizur.

W przypadku badań dla technologii referencyjnych włączano natomiast badania, w których określono skuteczność ocenianego postępowania terapeutycznego (Tabela 2) oraz dawkę całkowitą, jaka została podana pacjentowi (ew. informacje umożliwiające samodzielne wyliczenie tych wartości tj. czas leczenia, częstość podawania interwencji, wielkość kolejnych dawek).

**Tabela 2.**  
Schemat oceny i interpretacji skuteczności terapeutycznej w oparciu o dane prezentowane w opisach przypadków [4]

Poszukiwane sformułowania	Interpretacja	Sukces terapeutyczny
Bleeding stopped or stabilized, treatment was successful, hemostasis was achieved, treatment was effective, treatment was good or excellent, progressive resolution of hematoma	Leczenie skuteczne	TAK
Treatment was partially effective, slow or gradual response, slow or gradual resolution of hematoma	Leczenie częściowo skuteczne	TAK częściowy
Treatment was ineffective, bleeding continued	Leczenie nieskuteczne	NIE

### 2.2.2. Kryteria wykluczenia

- badania opublikowane w języku innym niż angielski lub polski,
- badania dotyczące stosowania ocenianych interwencji u pacjentów z hemofilią inną niż nabyta hemofilia A lub w populacji mieszanej, chyba że wyniki przedstawiono w podgrupach ze względu na jednostkę chorobową,



- badania dotyczące stosowania ocenianych interwencji u pacjentów z hemofilią bez epizodów krwawienia (profilaktyka, w tym także profilaktyka okołozabiegowa) lub w przypadku których po zatrzymaniu krwawienia stosowano dodatkową profilaktykę (poza standardowym postępowaniem określonym w ChPL i/lub wytycznych) z wykorzystaniem ocenianych interwencji,
- badania, w których wyniki podawano łącznie dla pacjentów stosujących leczenie doraźne oraz profilaktykę okołozabiegową, chyba że pacjenci ci stanowią niewielki odsetek analizowanej populacji (<30%),
- badania, w których zaznaczono, iż stosowano aPCC inne niż FEIBA (Autoplex, PROTHORAAS),
- badania, w których interwencje u wszystkich pacjentów stosowano w skojarzeniu z desmopresyną lub kwasem traneksamowym,
- badania, w których nie raportowano danych dotyczących sukcesu terapeutycznego zastosowanego leczenia.

### 2.3. Wyszukiwanie badań klinicznych

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji oraz interwencji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych dotyczących punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą wszystkie punkty końcowe odnoszące się zarówno do skuteczności, jak i do bezpieczeństwa.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Przeszukanie w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (KC). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez innego analityka (EŁ). Wyniki wyszukiwania w poszczególnych bazach w postaci szczegółowej strategii wyszukiwania przedstawiono w Aneksie (Aneks A.1).

### 2.3.1. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) [5].

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych,
- konsultacji z Zamawiającym.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej w celu odnalezienia badań klinicznych pierwotnych oraz wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA):

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- The Cochrane Library:
  - CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
  - The Cochrane Database of Systematic Reviews,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu),
- strony internetowe agencji regulatorowych (FDA, EMA),
- Google Scholar,
- strony internetowe producentów leków

Przeszukane bazy danych oraz użyte słowa kluczowe wraz z wynikami wyszukiwania umieszczono w Aneksie (Aneks A.1 oraz A.1). Ostatniego pełnego przeszukania źródeł informacji medycznej dokonano 12 listopada 2019 roku. Aktualizacyjne przeszukiwanie uzupełniające w najważniejszych bazach informacji medycznych przeprowadzono zaś 17 stycznia 2020 roku.

### 2.3.2. Selekcja odnalezionych publikacji

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była dwuetapowo, niezależnie przez dwóch analityków (KC, MS). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z nich. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego eksperta (MM).

W przypadku wystąpienia nakładających się danych należących do tego samego badania lub rejestru, ostatecznie włączano publikacje zawierające najszerszy zakres dostępnych danych. Listę badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w aneksie (Aneks A.2).

### 2.3.3. Charakterystyka i ocena wiarygodności badań klinicznych

Większość badań włączonych do niniejszego przeglądu to badania jednoramienne, obserwacyjne i rejestrowe, dlatego zgodnie z zaleceniami AOTMiT [5] zdecydowano się na wykorzystanie skali odpowiedniej dla tego typu badań tj. skali zaproponowanej przez NICE [6]. Oceny dokonał jeden z analityków (KC, MS). Dodatkowo, w celu oceny opisów pojedynczych lub serii przypadków wykorzystano skalę JBI (ang. *The Joanna Briggs Institute Case Reports Critical Appraisal tool*) [7]. Oceny dokonał jeden analityk (MS).

Jakość przeglądów systematycznych oceniano za pomocą aktualnej skali AMSTAR II. Oceny dokonał jeden analityk (MS).

Formularze użyte do oceny wiarygodności badań włączonych do analizy zostały przedstawione w aneksie (Aneks E.2).

Każde badanie scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia do/z badania,
- charakterystyki populacji (m.in. liczebność, wiek, lokalizacja i nasilenie krwawienia, parametry laboratoryjne),
- rodzaju interwencji i kointerwencji,
- okresu interwencji,
- punktów końcowych dotyczących ocenianych interwencji (nie uwzględniano punktów końcowych związanych z terapią immunosupresyjną),
- utraty z badania,
- metodyki badania,

według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks F.1).

## 2.4. Ekstrakcja danych z badań klinicznych

Ekstrakcję danych z badań włączonych do analizy przeprowadziło dwóch analityków (KC, MS) według opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneksie (Aneks F.2). W razie niezgodności wyników uzyskanych przez poszczególnych analityków rozbieżności wyjaśniano w drodze konsensusu lub korzystano z pomocy trzeciego analityka (MM).

## 2.5. Analiza statystyczna wyników

Dla każdego z badań wyniki obliczeń w przypadku punktów końcowych dychotomicznych przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi. W przypadku punktów ciągłych przedstawiano średnie i/lub mediany wartości ocenianych parametrów wraz z miarami rozrzutu. W analizie uwzględniano różnice surowych średnich wartości uzyskanych na końcu badania wyłącznie w przypadku niedostępności wyników raportowanych w postaci średnich zmian. Jeśli umożliwiały to raportowane dane, w sytuacji gdy wyniki w badaniu przedstawiano dla pojedynczych pacjentów, dane kumulowano.

Z uwagi na niską jakość włączonych badań i brak badań porównawczych nie było możliwości obliczenia parametrów statystycznych takich jak RR, NNT czy WMD.

### 3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

#### 3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

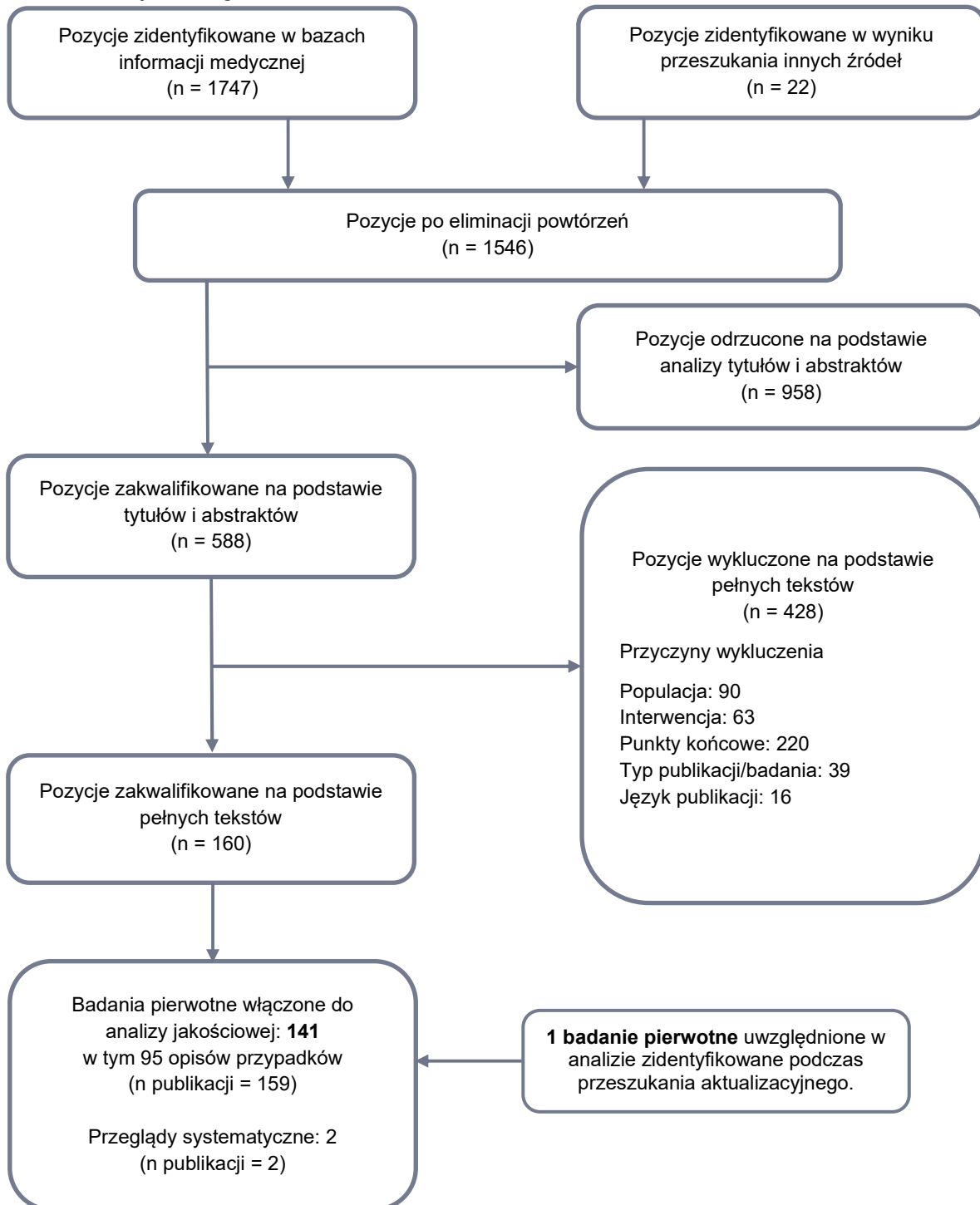
W wyniku przeszukania baz informacji medycznej i źródeł dodatkowych zidentyfikowano łącznie 1769 pozycji bibliograficznych, w tym pozycje powtarzające się. W wyniku wstępnej selekcji odnalezionych dowodów naukowych, w oparciu o tytuły oraz abstrakty zakwalifikowano 588 pozycji. Kryteria włączenia do analizy, na podstawie pełnych tekstów, spełniło 140 badań pierwotnych (w tym 95 opisów przypadków), opisanych łącznie w 158 publikacjach. Odnaleziono również 2 przeglądy systematyczne.

W dniu 17.01.2020 r. przeprowadzono przeszukanie aktualizacyjne, w wyniku którego do analizy zakwalifikowano dodatkowo 1 badanie pierwotne.

**Ostatecznie, w analizie uwzględniono 141 badań pierwotnych (w tym 95 opisów przypadków), opisanych łącznie w 159 publikacjach oraz 2 przeglądy systematyczne.**

Wszystkie badania zostały scharakteryzowane oraz poddane ocenie wiarygodności (Rozdz. 3.2, Aneks B, Aneks C). Wyniki wyszukiwania przedstawiono zgodnie ze schematem PRISMA (Rysunek 1).

**Rysunek 1.**  
**Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA**



**Tabela 3.**  
**Badania eksperymentalne/obserwacyjne włączone do analizy**

Lp.	Badanie	N pacjentów w badaniu	N pacjentów analizowanych dla interwencji <sup>a</sup>	Bibliografia
<b>OBI</b>				
1.	OBI-1-301/301	29	29	[8–16]
2.	Abou-Ismaïl 2019	5	4	[17]
3.	Crea 2017	14	14	[18, 19]
4.	Daughety 2017	9	1	[20]
5.	Ellsworth 2018	14	14	[21]
6.	Kelkar 2017	5	2	[22]
7.	Martin 2016	4	4	[23]
8.	Tarantino 2017	7	7	[24]
<b>aPCC</b>				
1.	EACH 2	501	60	[25, 26]
2.	F.A.I.R.	56	56	[27–30]
3.	FEIBA PASS	69 <sup>b</sup>	10 <sup>c</sup>	[31]
4.	FEIBHAC	34	34	[32]
5.	Gavva 2016	12	bd (10 krwawień)	[33]
6.	Goudemand 2004	19	19	[34]
7.	Grunewald 2001	10	6	[35]
8.	Holme 2005	14	5	[36]
9.	Huang 2015	65	bd (74 krwawienia)	[37]
10.	Ivanova 2016	12	2	[38, 39]
11.	Mingot-Castellano 2017	10	bd (17 krwawień)	[40]
12.	Ogawa 2017	25	1	[41]
13.	SACHA	82	8	[42]
14.	Sallah 2004	34	34	[43]
15.	Schep 2019	140	bd (56 krwawień)	[44]
16.	Smejkal 2010	19	12	[45]
17.	ST-LOUIS 2010	83	19	[46]
18.	Sottilotta 2018	20	5	[47, 48]
19.	Yap 2013	15	12	[49]
20.	Zanon 2012	7	7	[50]
21.	Zanon 2015	18	11	[51]
<b>rFVIIa</b>				
1.	ACQUI-7	27	27	[52–54]
2.	Amano 2017	132	132	[55, 56]
3.	Baudo 2004	15	15	[57]

Lp.	Badanie	N pacjentów w badaniu	N pacjentów analizowanych dla interwencji <sup>a</sup>	Bibliografia
4.	CARE	187	11	[58]
5.	Chai-Adisaksopha 2014	26	2	[59]
6.	Daughety 2017	9	7	[20]
7.	EACH 2	501	159	[25, 26]
8.	GADEAS	17	11	[60]
9.	Gavva 2016	12	bd (1 krwawienie)	[33]
10.	Holme 2005	14	1	[36]
11.	HTRS	166	68	[61, 62]
12.	Huang 2015	65	bd (138 krwawienia)	[37]
13.	Ivanova 2016	12	1	[38, 39]
14.	Kanagasabapathy 2009	5	4	[63]
15.	Kelkar 2017	5	5	[22]
16.	Kyriakou 2002	511	1	[64]
17.	NG 2006	14	6	[65]
18.	Ogawa 2017	25	14	[41]
19.	Qi 2014	5	1	[66]
20.	SACHA	82	28	[42]
21.	Saito 2016	7	4	[67]
22.	Scharf 2011	35	32	[68]
23.	Schep 2019	140	bd (69 krwawień)	[44]
24.	Smejkal 2010	19	2	[45]
25.	Sottilotta 2018	20	8	[47, 48]
26.	Stankovikij 2014	5	5	[69, 70]
27.	Sumner 2007	61	61	[4]
28.	Zhang 2015	56	12	[71]
<b>Terapia sekwencyjna</b>				
1.	Delgado 2002	17	1	[72]
2.	FEIBA PASS	69 <sup>b</sup>	1	[31]
3.	Ogawa 2017	25	2	[41]
4.	SACHA	82	1	[42]
5.	Scharf 2011	35	3	[68]
6.	Gavva 2016	12	bd (26 krwawień)	[33]

a) Pacjenci, dla których spełnione zostały kryteria włączenia oraz raportowano sukces terapeutyczny;

b) W tym 7 pacjentów uwzględnionych w badaniu FEIBHAC;

c) w tym jeden pacjent z terapią sekwencyjną, w dostępnych punktach końcowych analizowano osobno. W przypadku braku możliwości wyodrębnienia wyników, podawano łącznie.



**Tabela 4.**  
Opisy przypadków włączone do analizy

Lp.	Badanie	N pacjentów analizowanych	Bibliografia
<b>OBI</b>			
1.	Al-Shbool 2018	1	[73]
2.	Armstrong 2017	2	[74]
3.	Bader 2018	1	[75]
4.	Constantiner 2017	1	[76]
5.	Ewins 2017	1	[77]
6.	Herma 2019	1	[78]
7.	Kaveney 2019	3	[79]
8.	Lodigiani 2017	1	[80]
9.	Lozier 2014	1	[81]
10.	Mohnle 2019	1	[82]
11.	Nguyen 2019	1	[83]
12.	Owen 2019	1	[84]
13.	Riaz 2015	1	[85]
14.	Rivera 2017	1	[86]
15.	Shatzel 2017	1	[87]
16.	Stemberger 2016	2	[88]
17.	Stemberger 2017	1	[89]
18.	Vanguru 2018	1	[90]
19.	Zanon 2019	3	[91]
<b>aPCC</b>			
1.	Aguirre-Valencia 2018	1	[92]
2.	Al-Banaa 2019	1	[93]
3.	Begue 2010	1	[94]
4.	Ceglarek 2015	1	[95]
5.	Czempik 2018	1	[96]
6.	Davey 2018	1	[97]
7.	Dunkley 2009	1	[98]
8.	Dutka 2015	1	[99]
9.	Eckel 2004	1	[100]
10.	Gamba 2010	3	[101]
11.	Gupta 2007	1	[102]
12.	Imashuku 2012	1	[103]
13.	Kapelko-Słowik 2013	1	[104]
14.	Lak 2010	1	[105]
15.	Mauro 2019	2	[106]

Lp.	Badanie	N pacjentów analizowanych	Bibliografia
16.	Meiklejohn 2001	1	[107]
17.	Nguyen 2019	1	[83]
18.	Onishi 2013	1	[108]
19.	Patel 2014	1	[109]
20.	Rodegheiro 1982	1	[110]
21.	Saito 2018	1	[111]
22.	Sokołowska 2011	1	[112]
23.	Vanguru 2018	1	[90]
24.	Wrobel 2016	1	[113]
25.	Yamaguchi 2018	1	[114]
26.	Zawilska 2016	1	[115]
27.	Zdziarska 2015	1	[116]
<b>rFVIIa</b>			
1.	Appelmann 2011	1	[117]
2.	Bilgin 2014	1	[118]
3.	Bilic 2010	1	[119]
4.	Biss 2003	1	[120]
5.	Chang 2013	1	[121]
6.	Chijiwa 2018	1	[122]
7.	Ciaćma 2002	1	[123]
8.	Conesa 2002	1	[124]
9.	Coppola 2010	1	[125]
10.	Davey 2019	1	[97]
11.	Di Capua 2015	4	[126]
12.	Divanon 2002	2	[127]
13.	Dragani 2004	1	[128]
14.	Drobiecki 2013	1	[129]
15.	Dunkley 2009	1	[98]
16.	Dutka 2015	1	[99]
17.	Ferrari 2012	1	[130]
18.	Fontana 2000	1	[131]
19.	Franchini 2005	1	[132]
20.	Freedman 2003	1	[133]
21.	Górska-Kosicka 2013	1	[134]
22.	Guerin 2002	1	[135]
23.	Gupta 2007	1	[102]
24.	Hendelmeier 2014	1	[136]

Lp.	Badanie	N pacjentów analizowanych	Bibliografia
25.	Imashuku 2012	1	[103]
26.	Jang 2014	1	[137]
27.	Kalro 2012	1	[138]
28.	Kapelko-Słowik 2013	1	[104]
29.	Kleinman 2002	1	[139]
30.	Kreuter 2005	1	[140]
31.	Link 2013	1	[141]
32.	Losos 2017	1	[142]
33.	Makris 2001	1	[143]
34.	Marietta 2003	1	[144]
35.	Mauro 2019	1	[106]
36.	Mazzucconi 2001	2	[145]
37.	McPherson 2000	2	[146]
38.	Messaoudi 2014	1	[147]
39.	Miranda 2009	1	[148]
40.	Mormile 2008	1	[149]
41.	Nguyen 2019	1	[83]
42.	Nowacka 2005	1	[150]
43.	Owen 2019	1	[84]
44.	Papadaki 1998	1	[151]
45.	Raval 2012	1	[152]
46.	Saito 2018	1	[111]
47.	Santoro 2009	1	[153]
48.	Sato 2004	1	[154]
49.	Shafi 1997	1	[155]
50.	Sharma 2013	1	[156]
51.	Skorupa 2008	1	[157]
52.	Sokołowska 2015	2	[158]
53.	Spavanello 2010	1	[159]
54.	Stockschlader 2009	2	[160]
55.	Teh 1995	1	[161]
56.	Theodossiadis 2001	2	[162]
57.	Verma 2011	1	[163]
58.	Wrobel 2016	1	[113]
59.	Xu 2013	1	[164]
60.	Yamaguchi 2018	4	[114]
61.	Zozulya 2017	1	[165]

Lp.	Badanie	N pacjentów analizowanych	Bibliografia
<b>Terapia sekwencyjna</b>			
1.	<b>Dunkley 2009</b>	1	[98]
2.	<b>Miranda 2009</b>	1	[148]
3.	<b>Stockschrader 2009</b>	2	[160]
4.	<b>Yamaguchi 2018</b>	1	[114]

## 3.2. Charakterystyka odnalezionych doniesień naukowych

Pomimo zgromadzenia szerokiej bazy dowodowej, nie odnaleziono badań typu *head to head* umożliwiających bezpośrednio porównanie ocenianej interwencji z komparatorami, jak również badań pozwalających na dokonanie porównania pośredniego.

### 3.2.1. Badania eksperymentalne

W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono jedno badanie eksperymentalne, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania OBI w populacji pacjentów z AHA i epizodem krwawienia. Było to prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby o identyfikatorze OBI-1-301/301a [8–16].

**Pacjenci:** do badania włączono dorosłych pacjentów z AHA oraz krążącym inhibitorem przeciwko FVIII z ciężkim epizodem krwawienia w wywiadzie (definicja patrz Aneks D). Do OBI-1-301/301a włączono łącznie 29 pacjentów, z czego 11 przyjmowało inne leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem badania (rFVIIa – 7 pts, aPCC – 3 pts, kwas traneksamowy – 3 pts), przy czym okres wymywania musiał trwać przynajmniej 3-6 godzin przed przyjęciem pierwszej dawki OBI. Do badania zakwalifikowano również 2 pacjentów, u których terapia OBI stosowana była jako prewencja okołoperacyjna. U jednego z pacjentów w trakcie trwania badania nie potwierdzono diagnozy AHA.

Średni wiek badanych wynosił 70 lat a mężczyźni stanowili 66% populacji. Choroby współistniejące, potencjalnie związane z AHA rozpoznano u 13 pacjentów (nowotwory – 7 pts, zaburzenia immunologiczne – 3 pts oraz infekcje – 3 pts). Krwawienia zlokalizowane były głównie w obrębie mięśni i stawów (u 70% pacjentów). Mediana aktywności FVIII wśród badanych wynosiła 3% (Tabela 5).

**Interwencja:** pacjenci przyjmowali OBI w dawce początkowej 200 U/kg. Kolejne dawki ustalane były indywidualnie, na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz zmierzonej aktywności FVIII. W ciągu pierwszych 24 godzin dawka OBI ustalana była w celu osiągnięcia stężenia czynnika VIIIc >80% dla krwawień ocenionych przez badaczy jako wymagających „szczególnej uwagi”, oraz >50% dla wszystkich innych krwawień. Jeżeli pacjent nie osiągnął oczekiwanego stężenia FVIII, można było wprowadzić dodatkowe, wyższe dawki i/lub zmniejszyć odstępy czasowe. Dawka jednak nie mogła przekroczyć 400 U/kg co 2 godziny (4800 U/kg/24h), natomiast stężenie czynnika VIII nie mogło przekroczyć 200%. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie leczenie immunosupresyjne: monoterapię kortykosteroidami lub kortykosteroidy z cyklofosfamidem lub rituximabem. Czas trwania obserwacji pacjentów wynosił średnio 90 dni (od momentu otrzymania ostatniej dawki OBI).

**Punkty końcowe:** pierwszorzędnym punktem końcowym badania był odsetek pacjentów, u których interwencja była skuteczna lub częściowo skuteczna w 24h horyzoncie czasowym (definicja punktu

końcowego zaprezentowana w Rozdz. 4.1.1 niniejszej Analizy). Do drugorzędowych punktów końcowych zaliczono: procent ciężkich epizodów krwawienia zatrzymanych dzięki terapii OBI bądź w odpowiedzi na terapię OBI w wyznaczonych punktach czasowych, częstość, dawka całkowita oraz całkowita liczba infuzji konieczna do zatrzymania kwalifikacyjnego epizodu krwawienia, korelacja pomiędzy odpowiedzią na terapię OBI w wyznaczonych punktach czasowych, a ewentualną kontrolą ciężkich krwawień w ciągu 24 godzin, analiza farmakokinetyczna oraz profil bezpieczeństwa. Z badania utracono 11 pacjentów, z czego 4 (14%) z powodu wystąpienia działań niepożądanych.

Wyniki z zakresu skuteczności analizowano dla wszystkich pacjentów z potwierdzoną diagnozą AHA, co odpowiada metodzie analizy mITT, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania, co odpowiada metodzie analizy ITT. Badanie otrzymało 7/8 pkt w ocenie wg kryteriów NICE. Pełną charakterystykę, a także ocenę wiarygodności przedstawiono w aneksie (Aneks B.1.1, Aneks C.1.1).

**Tabela 5.**  
Szczegółowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania OBI-301/301a

Cecha		OBI (N=29)
Wiek w latach, średnia (SD)		69,8 (13,28)
Pacjenci $\geq 65$ r. ż, n (%)		19 (65,5)
Mężczyźni, n (%)		19 (65,5)
Aktywność FVIII, mediana [zakres]		3% [0–30%]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]		31
Choroby współistniejące n (%)	nowotwory złośliwe	6 (21)
	choroby autoimmunologiczne	3 (10)
Lokalizacja krwawienia, n (%)	Mięśnie lub stawy	20 (70)
	Pooperacyjne	4 (14)
	Wewnątrzczaszkowe	1 (3)
	Brzuszne	1 (3)
	Inne	3 (10)
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	29 (100)
	Łagodne	0
Wcześniejsze leczenie n (%)	ogółem	11 (38)
	rFVIIa	7 (24)
	aPCC	3 (10)
	Kwas traneksamowy	3 (10)

Badań eksperymentalnych dla interwencji referencyjnych nie odnaleziono.

### 3.2.2. Badania obserwacyjne (RWD – real world data)

W niniejszej analizie uwzględniono łącznie:

- 7 badań dla OBI, w których przeanalizowano dane dla 46 pacjentów;
- 21 badania dla aPCC, w których przeanalizowano dane dla ponad 300 pacjentów;
- 28 badań dla rFVIIa, w których przeanalizowano dane dla około 600 pacjentów, oraz
- 6 badań dla terapii sekwencyjnej, w których przeanalizowano dane dla około 11 pacjentów (w 1 badaniu nie raportowano liczby pacjentów, tylko liczbę krwawień i wynosiła ona 26).

W pierwszej kolejności opisano badania, w których ocenie poddano skuteczność i/lub bezpieczeństwo preparatu Obizur. W przypadku bazy dowodowej dla komparatorów, w związku z tym, że część prac oceniała więcej niż 1 interwencję, wszystkie badania opisano w jednym rozdziale z rozróżnieniem na prace pełnotekstowe i abstrakty, w kolejności alfabetycznej, z wyszczególnieniem kohort, które spełniały kryteria włączenia i wykluczenia do niniejszej analizy. Lista włączonych badań do poszczególnych interwencji została przedstawiona w tabeli powyżej (Rozdz. 3.1, Tabela 3).

#### 3.2.2.1. Baza dowodowa dla preparatu Obizur

##### *Publikacje pełnotekstowe*

Badanie **Crea 2017** [18, 19] rozpoczęto w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu preparatu OBI w celu oceny jego skuteczności i bezpieczeństwa u pacjentów z AHA w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Na moment tworzenia niniejszej analizy, wystarczające dane zostały zebrane i przedstawione dla 14 pacjentów objętych rejestrem. U analizowanych pacjentów, o średnim wieku 71 lat, wystąpiło w sumie 19 epizodów krwawień (53% o charakterze ciężkim), w tym 14 pierwotnych. Planowany okres obserwacji każdego pacjenta to do 180 dni po podaniu ostatniej dawki OBI.

W jednośrodkowym badaniu **Martin 2016** [23] uwzględniono 4 pacjentów leczonych OBI, u których wystąpiło łącznie 14 epizodów krwawienia (o nieokreślonym stopniu nasilenia). Mediana wieku włączonych pacjentów wynosiła 67,5 lat. Mężczyźni stanowili 50% grupy. OBI podawano w niższej dawce niż zalecana – początkowo 100 U/kg (dawka inicjująca), a następnie 100 lub 50 U/kg (dawka uzupełniająca) – w zależności od uzyskanego stężenia czynnika VIII. Lek ten u 3 pacjentów podano w ramach II linii leczenia krwawienia (wcześniej przyjmowali rFVIIa). Wszyscy pacjenci dodatkowo przyjmowali leczenie immunosupresyjne. Do punktów końcowych badania należał czas potrzebny do poprawy stanu klinicznego, odsetek pacjentów, u których udało się uzyskać poprawę kliniczną po podaniu dawki inicjującej, dawkę i liczbę infuzji potrzebną do uzyskania hemostazy, wzrost miana inhibitora pFVIII oraz profil bezpieczeństwa. Kontynuację badania Martin 2016 stanowi publikacja **Ellsworth 2018** [21], opublikowana w postaci abstraktu konferencyjnego, w której uwzględniono kolejnych 10 pacjentów. Z powodu odmiennego sposobu raportowania danych, wyniki z obu publikacji przedstawiono oddzielnie.

W badaniu **Tarantino 2017** [24] uwzględniono wszystkich pacjentów ze zdiagnozowaną AHA poddawanych leczeniu przy pomocy OBI w okresie 11.2014–10.2015 r. Włączono 7 pacjentów o średnim wieku 68 lat, z których 71% stanowili mężczyźni. U większości pacjentów (86%) włączonych do badania zdiagnozowano krwawienie ciężkie. OBI podawany był w ramach kolejnych linii leczenia po nieuzyskaniu optymalnej odpowiedzi hemostatycznej przy pomocy terapii omijającej. Dawka inicjująca leku wynosiła 100–200 U/kg, dawka uzupełniająca natomiast 30–200 U/kg. Mediana okresu interwencji wynosiła 14 dni. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie leczenie immunosupresyjne. W badaniu oceniano między innymi sukces terapeutyczny, czas i dawkę potrzebne do opanowania kwalifikującego krwawienia a także profil bezpieczeństwa interwencji.

### **Abstrakty konferencyjne**

Jednoośrodkowe, retrospektywne badanie kohortowe **Abou-Ismaïl 2019** [17] zaprojektowane zostało w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz czasu trwania terapii OBI u pacjentów z krwawieniami. Zebrano dane dla 5 pacjentów z hemofilią leczonych w okresie 2016-2018, przy czym w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie pacjentów z AHA (4 pts.). Średni wiek chorych z AHA wynosił 73 lata. W badaniu oceniano dawkowanie, sukces terapeutyczny, aktywność FVIII oraz profil bezpieczeństwa.

Badanie **Daughety 2017** [20] przeprowadzono w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA w celu porównania skuteczności oraz kosztu terapii przy pomocy OBI i rFVIIa. W analizowanym okresie do ośrodka przyjęto 9 pacjentów w średnim wieku 71,3 lat. 7 nich wymagało leczenia hemostatycznego. Wszystkim pacjentom podano rFVIIa w monoterapii (n=6) lub w połączeniu z OBI (n=1).

Analizę dokumentacji medycznej pojedynczego ośrodka przeprowadzono w ramach badania **Kelkar 2017** [22]. Uwzględniono w nim 6 pacjentów, u których zdiagnozowano AHA. Średni wiek włączonych pacjentów wyniósł 80 lat. Mediana początkowego poziomu aktywności FVIII nie przekraczała 1%, podczas gdy mediana miana przeciwciał anti-hFVIII wyniosła 1,7 BU (jednostek Bethesda). U 5 pacjentów wystąpił epizod krwawienia, który wymagał leczenia hemostatycznego. Zastosowano u nich rFVIIa. U 2 pacjentów konieczna była zamiana leku na OBI. Wszyscy analizowani pacjenci otrzymywali także terapię immunosupresyjną.

### **3.2.2.2. Baza dowodowa dla komparatorów**

#### **Publikacje pełnotekstowe**

Do wieloośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego **Amano 2017** [55, 56] włączono 132 pacjentów z AHA zdiagnozowanych w okresie 05.2000–03.2010, u których zastosowano terapię rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie. Mediana wieku pacjentów wynosiła 73 lata, mężczyźni stanowili 57%. 19% epizodów krwawienia leczonych było w skojarzeniu z aPCC i/lub FVIII. W badaniu oceniano skuteczność hemostatyczną, dawkowanie oraz profil bezpieczeństwa.



Do włoskiego, wieloośrodkowego, retrospektywnego rejestru pacjentów z AHA, **Baudo 2004** [57], prowadzonego w 2001 roku włączono 15 pacjentów leczonych rFVIIa. Średni wiek badanych wynosił 72 lata, natomiast mężczyźni stanowili 60% badanej populacji. rFVIIa podawano w bolusie lub wlewie ciągłym w dawkach ustalanych indywidualnie. Jeden z pacjentów przyjmował dodatkowo kwas traneksamowy. Pierwszorzędnym punktem końcowym badania była całkowita dawka potrzebna do opanowania krwawienia. Dodatkowo w badaniu oceniano nawrót krwawienia, zgony oraz profil bezpieczeństwa.

Badanie **CARE** [58] zostało zaprojektowane jako retrospektywne, narodowe, wieloośrodkowe badanie rejestrowe, uwzględniające pacjentów z AHA w Chinach. W okresie 10.2012-06.2017 do badania zakwalifikowano 187 pacjentów z 184 krwawieniami pierwotnymi, których mediana wieku w momencie diagnozy wnosila 52 lata (IQR, 36-67]). W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 11 pacjentów, u których w celu zatrzymania krwawienia zastosowano preparat rFVIIa. Punkty końcowe dla ocenianej interwencji uwzględnione w badaniu to liczba pacjentów, u których uzyskano kontrolę krwawienia; czas trwania terapii do momentu opanowania krwawienia; dawkowanie.

W ramach badania **Chai-Adisasopha 2014** [59] dokonano retrospektywnej analizy 26 przypadków pacjentów z AHA leczonych w okresie 1999–2012 w Szpitalu Uniwersyteckim w Chiang Mai. W niniejszej analizie uwzględniono tylko dwa przypadki (mężczyznę i kobietę w wieku odpowiednio 63 i 89 lat), którzy przyjmowali rFVIIa. Jedynym punktem końcowym badania, który został uwzględniony w analizie, była kontrola krwawienia.

Retrospektywne badanie obserwacyjne **Delgado 2002** [72] oceniało skuteczność i bezpieczeństwo terapii immunosupresyjnej pacjentów z AHA. Badanie prowadzono w oparciu o analizę dokumentacji z zakresu 1981–2001. Do badania włączono 17 pacjentów, przy czym tylko jeden z nich był leczony przy pomocy terapii omijającej (rFVIIa i aPCC), w związku z czym został włączony do analizy. Była to kobieta w wieku 79 lat, u której wystąpiło ciężkie krwawienie z układu pokarmowego. Nie podano danych dotyczących schematu dawkowania leków hemostatycznych. W badaniu oceniano czas potrzebny do uzyskania remisji choroby, wyniki laboratoryjne (tj. miano inhibitora FVIII, aktywność FVIII, APTT) oraz profil bezpieczeństwa.

Rejestr **EACH 2** [25, 26] jest prospektywnym, wieloośrodkowym rejestrem europejskim stworzonym w celu monitorowania metod terapii pierwszych epizodów krwawienia u pacjentów z AHA zdiagnozowanych pomiędzy 2003 a 2008 rokiem. Raportowano tylko pierwsze krwawienie oraz pierwszą linię leczenia w celu uniknięcia potencjalnego wystąpienia błędu raportowania. Do rejestru włączono 501 pacjentów, z czego u 338 zastosowano terapię hemostatyczną, w tym u 174 – rFVIIa oraz u 63 – aPCC. Wyniki I-rzędowego PK dostępne były dla kolejno 159 i 60 pacjentów, dla których przedstawiono charakterystykę wyjściową. Średni wiek pacjentów wynosił 73 lata w grupie przyjmującej rFVIIa, oraz 76,5 lat w grupie przyjmującej aPCC. Mężczyźni stanowili odpowiednio 54 i 40% badanych populacji. Przeważająca część krwawień miała charakter ciężki (90 i 85%). Dawkowanie ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta. Terapię podawano do momentu zatrzymania krwawienia. Około 95% pacjentów uwzględnionych w rejestrze przyjmowało leczenie

immunosupresyjne. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było opanowanie kwalifikującego krwawienia za pomocą terapii hemostatycznej pierwszego wyboru. Dodatkowo oceniano: wystąpienie kolejnego krwawienia, całkowitą dawkę leku hemostatycznego, konieczność wdrożenia terapii hemostatycznej drugiej i trzeciej linii, wystąpienie epizodu zakrzepowego.

W ramach rejestru **F.A.I.R.** [27–30], który także obejmował pacjentów z AHA przyjmujących aPCC, dane zbierano zarówno prospektywnie, jak i retrospektywnie. Uwzględniono w nim 56 pacjentów, u których wystąpiło łącznie 101 epizodów krwawienia. 39% z nich miało charakter ciężki. U ponad połowy (59%) pacjentów AHA miało charakter idiopatyczny. W przypadku 40% epizodów terapia hemostatyczna obejmowała również kwas traneksamowy. Dodatkowo, u części pacjentów (27%) po zatrzymaniu pierwszego epizodu krwawienia rozpoczęto profilaktykę aPCC w niskich dawkach. W badaniu oceniano zarówno skuteczność (sukces terapeutyczny, czas trwania terapii aPCC, stosowane dawkowanie, krwawienia wtórne), jak i bezpieczeństwo stosowanej terapii. Siedmiu pacjentów z rejestru zostało uwzględnionych również w badaniu Zanon 2015.

Prospektywne badanie obserwacyjne **FEIBA PASS** [31] prowadzone w okresie 10.2008–02.2014, oceniało skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aPCC u pacjentów z wrodzoną hemofilią typu A, B lub AHA. Do badania włączono łącznie 69 pacjentów, z czego 10 miało zdiagnozowaną AHA. Mediana wieku tej podgrupy pacjentów wynosiła 84 lata, 50% z nich stanowili mężczyźni. Siedmiu pacjentów zakwalifikowanych do badania uwzględnionych zostało także w badaniu FEIBHAC [32]. Wszyscy pacjenci przyjmowali aPCC w dawce ustalonej indywidualnie. Dodatkowo, u jednej pacjentki zastosowano terapię sekwencyjną. W badaniu oceniano skuteczność hemostatyczną, dawkowanie oraz profil bezpieczeństwa aPCC.

**FEIBHAC** [32] to prospektywny, wieloośrodkowy rejestr pacjentów z AHA, prowadzony w okresie 11.2008–11.2011. Do badania włączono 34 pacjentów leczonych aPCC, przy czym u jednego pacjenta leczenie stosowano w ramach profilaktyki okołoperacyjnej. Średni wiek badanych wynosił 82 lata, 38% z nich stanowili mężczyźni. aPCC podawano w indywidualnie ustalonej dawce. Wszyscy pacjenci przyjmowali dodatkowo terapię immunosupresyjną. Pierwszorzędownym punktem końcowym była efektywność hemostatyczna terapii aPCC oceniana przez lekarza w określonych punktach czasowych co 12 godzin. Dodatkowo w badaniu oceniano dawkowanie, parametry laboratoryjne, konieczność przeprowadzenia transfuzji oraz profil bezpieczeństwa.

Jednoośrodkowe badanie obserwacyjne **Grunewald 2001** [35] oceniało skuteczność i bezpieczeństwo leczenia krwawień u pacjentów z AHA. Do badania włączono 10 pacjentów, z czego 6 przyjmowało aPCC. Mediana wieku w tej grupie wynosiła 73 lata. Mężczyźni stanowili 33%. Wszystkie epizody krwawienia miały charakter ciężki, a w ich leczeniu zastosowano aPCC podawany w dawce ustalonej indywidualnie. Wszyscy pacjenci przyjmowali dodatkowo terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano czas potrzebny do opanowania krwawienia, czas potrzebny do uzyskania remisji choroby oraz profil bezpieczeństwa aPCC.

W ramach jednośrodkowego badania obserwacyjnego **Holme 2005** [36] dokonano oceny postępowania w przypadku krwawienia u 14 pacjentów ze zdiagnozowaną AHA. W niniejszej analizie uwzględniono 5, którzy przyjmowali terapię aPCC, oraz 1 leczonego przy pomocy rFVIIa, u których wystąpiło łącznie 7 krwawień, w ty 6 o charakterze ciężkim. Obie terapie podawano w dawce ustalonej indywidualnie dla każdego pacjenta do momentu uzyskania kontroli krwawienia. U większości pacjentów stosowano dodatkowo terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano odpowiedź kliniczną na leczenie hemostatyczne, całkowitą dawkę leku potrzebną do uzyskania kontroli krwawienia oraz remisję choroby do 6 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

**HTRS** [61, 62] jest wieloośrodkowym, długotrwałym (2004–2011), retrospektywnym rejestrze pacjentów z AHA, przeprowadzonym w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa rFVIIa w USA. Do rejestru włączono 166 pacjentów, z czego w niniejszej analizie uwzględniono 68 leczonych rFVIIa. Średni wiek pacjentów wynosił 74 lata, mężczyźni stanowili 49% analizowanej populacji). Terapię stosowano w dawce ustalonej indywidualnie, do momentu zatrzymania krwawienia. W przypadku 36% epizodów krwawienia dodatkowo zastosowano terapię hemostatyczną lub leczenie składnikami krwi. W badaniu oceniano opanowanie lub zahamowanie krwawienia oraz dawkowanie.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym **Huang 2015** [37] uwzględniono 65 pacjentów z AHA zdiagnozowanych w okresie 1987–2010 w jednej z dwóch specjalistycznych instytucji w Tajwanie. Mediana wieku pacjentów wynosiła 64 lata, mężczyźni stanowili 65% badanej populacji. U 54 pacjentów wystąpiło łącznie 393 ostrych krwawień. 61% pacjentów doświadczyło co najmniej 1 epizodu o charakterze ciężkim. W celu uzyskania odpowiedzi hemostatycznej pacjenci otrzymywali rFVIIa (138 epizodów krwawienia), aPCC (74 epizody), PCC (137 epizodów) lub pFVIII (6 epizodów). W niniejszej analizie uwzględniono tylko pacjentów leczonych rFVIIa lub aPCC. 46% wszystkich pacjentów przyjmowało dodatkową terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano czas do całkowitego opanowania krwawienia, odsetek pacjentów, u których opanowano krwawienie, czas od diagnozy do śmierci pacjenta oraz śmiertelność (ogólną lub spowodowaną krwawieniem).

W jednośrodkowym badaniu obserwacyjnym **Ivanova 2016** [38, 39] retrospektywnie oceniano skuteczność i bezpieczeństwo leczenia chorych z AHA w latach 1996–2015. Do badania włączono 12 pacjentów, z czego dwóch przyjmowało terapię aPCC, natomiast jeden rFVIIa. Oba leki podawano w dawce ustalonej indywidualnie dla każdego pacjenta. 10 pacjentów z całej populacji badanej przyjmowało jednocześnie terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano kontrolę krwawienia oraz całkowitą dawkę potrzebną do jej uzyskania.

Badanie **Kyriakou 2002** [64] to jednośrodkowe, prospektywne badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów z oddziału gastroenterologii (z okresu 1990–1999) z nabytymi inhibitorami czynników krzepnięcia. Do badania włączono 511 pacjentów, przy czym tylko jeden z nich (ze stwierdzoną obecnością inhibitora FVIII i epizodem ciężkiego krwawienia z układu pokarmowego) został włączony do niniejszej analizy. Pacjent otrzymywał rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie. Dodatkowo przyjmował leczenie immunosupresyjne (perdnizon i cyklofosfamid). W badaniu oceniano schemat dawkowania, poprawę stanu klinicznego oraz czas do uzyskania eliminacji inhibitora.

Jednośrodkowe, prospektywne badanie **Ng 2006** [65] prowadzono w latach 1998–2004 w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia stosowanego u pacjentów z AHA. Włączono 14 pacjentów z AHA, z czego u 6 zastosowano leczenie hemostatyczne rFVIIa. Średni wiek pacjentów wynosił 72 lata, mężczyźni stanowili 83%. U wszystkich pacjentów zaobserwowano krwawienia o ciężkim nasileniu. Terapię stosowano w dawce ustalonej indywidualnie. Wszyscy pacjenci przyjmowali dodatkowo terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano odpowiedź na leczenie, rozwój choroby oraz profil bezpieczeństwa.

Badanie **Ogawa 2017** [41] to jednośrodkowa, retrospektywna analiza pacjentów z AHA zdiagnozowanych w okresie 01.1999–12.2015. Do badania włączono 25 pacjentów, wśród których mężczyźni stanowili 71%. Średni wiek pacjentów wynosił 67 lat. Ciężkie krwawienia wystąpiły u 88% pacjentów. Monoterapię aPCC przyjmował jeden pacjent, rFVIIa – 14 pacjentów, natomiast terapię sekwencyjną aPCC i rFVIIa – 2 pacjentów. U wszystkich zastosowano dodatkowo terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano skuteczność hemostatyczną, uzyskanie remisji choroby oraz zgony.

Do jednośrodkowego, prospektywnego badania obserwacyjnego **Qi 2014** [66] włączono 6 pacjentów z hemofilią powikłaną inhibitorem. U 5 (83%) zdiagnozowano hemofilię wrodzoną, natomiast u jednego AHA. Kryteria włączenia do niniejszej analizy spełniła więc jedna pacjentka w wieku 37 lat z łagodną hematurią, leczoną rFVIIa w dawce standardowej. Okres interwencji zależny był od odpowiedzi klinicznej i wyników laboratoryjnych. W badaniu oceniano schemat dawkowania, całkowitą liczbę dawek, skuteczność terapii oraz parametry laboratoryjne.

Kolejnym badaniem włączonym do analizy jest **SACHA** [42] – prospektywny rejestr pacjentów z AHA zdiagnozowanych w okresie 08/2001–09/2005. Do badania włączono 82 pacjentów, z których połowę stanowili mężczyźni. Mediana wieku pacjentów wyniosła 78 lat. Epizody krwawienia zareportowano u 72 pacjentów, u większość wystąpiły one w więcej niż jednej lokalizacji i miały charakter łagodny. W niniejszej analizie uwzględniono 28 pacjentów przyjmujących monoterapię rFVIIa oraz 8 pacjentów leczonych aPCC. Dawkowanie ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta, natomiast leczenie trwało do momentu zatrzymania krwawienia. Większość pacjentów włączonych do rejestru przyjmowało jednocześnie leczenie immunosupresyjne. W badaniu oceniano całkowite lub częściowe opanowanie kwalifikującego krwawienia, wystąpienie ponownych krwawień podczas okresu obserwacji trwającego 1 rok, wystąpienie epizodów zakrzepowych oraz zgon.

W jednośrodkowej, retrospektywnej analizie przypadków **Saito 2016** [67] uwzględniono 7 pacjentów z AHA zdiagnozowanych w okresie 2008–2014, z których u 4 zastosowano terapię rFVIIa. Mediana wieku tych pacjentów wynosiła 84 lata, mężczyźni stanowili 75%. U wszystkich pacjentów zaobserwowano krwawienia o ciężkim nasileniu. rFVIIa podawano w dawce ustalonej indywidualnie. Dodatkowo wszyscy pacjenci przyjmowali terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano dawkowanie, kontrolę krwawienia oraz zgony.

Do jednoośrodkowego, retrospektywnego badania **Sallah 2004** [43] włączono 34 pacjentów z AHA leczonych przy pomocy aPCC, w średnim wieku 58 lat. U większości pacjentów zaobserwowano krwawienia o ciężkim nasileniu (62%). aPCC podawano w dawce ustalonej indywidualnie. Dodatkowo, 85% pacjentów przyjmowało terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano kontrolę krwawienia, średnią zmianę poziomu inhibitora FVIII w trzech punktach czasowych oraz profil bezpieczeństwa.

W publikacji **Sumner 2007** [4] opisano retrospektywne badanie pacjentów z AHA włączonych do programu „*compassionate use*”, którzy przyjmowali rFVIIa w latach 1989–1999. Włączono łącznie 61 pacjentów, u których wystąpiło 100 epizodów krwawień. Średnia wieku wynosiła 60 lat, mężczyźni stanowili 34% grupy. W badaniu oceniano skuteczność terapii, a także jej czas trwania i schemat zastosowanego dawkowania. Dodatkowo oceniono podlegał profil bezpieczeństwa rFVIIa.

W prospektywnym badaniu obserwacyjnym **Zanon 2015** [51], porównano dwie strategie leczenia aPCC pacjentów z AHA. Do badania włączono łącznie 18 pacjentów. W niniejszej analizie uwzględniono 11 z nich, którym lek podawano w celu opanowania krwawienia. Nie uwzględniono natomiast pacjentów przyjmujących także aPCC w niskich dawkach profilaktycznych. Mediana wieku analizowanej grupy wynosiła 62 lata, mężczyźni stanowili 64% populacji badanej. U większości pacjentów zdiagnozowano krwawienie o ciężkim nasileniu (55%). aPCC podawano w dawce ustalonej indywidualnie, do momentu uzyskania kontroli krwawienia. Wszyscy pacjenci przyjmowali dodatkowo terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano dawkowanie, krwawienia wtórne oraz profil bezpieczeństwa. Siedmiu pacjentów z badania zostało uwzględnionych w rejestrze F.A.I.R.

W wieloośrodkowym, retrospektywnym, obserwacyjnym badaniu **Zhang 2015** [71] uwzględniano pacjentów z AHA w latach 2006–2013. Zidentyfikowano 56 pacjentów z AHA, z czego u 12 zastosowano leczenie hemostatyczne rFVIIa. Średni wiek pacjentów wynosił 57 lat, mężczyźni stanowili 33% grupy. Krwawienia o ciężkim nasileniu zaobserwowano u 50% chorych. rFVIIa podawano w dawce ustalonej indywidualnie. 50% pacjentów otrzymywało terapię dodatkową (leki antyfibrynolityczne, transfuzja krwinek czerwonych lub inne). W badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano całkowitą lub znaczną kontrolę krwawienia oraz profil bezpieczeństwa.

### **Abstrakty konferencyjne**

Do francuskiego wieloośrodkowego rejestru **ACQUI-7** [52–54] włączono 27 pacjentów w średnim wieku 76 lat, którzy przyjmowali rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie. 85% pacjentów przyjmowało dodatkowo terapię immunosupresyjną. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania była identyfikacja kryteriów decyzyjnych dotyczących leczenia pacjentów z AHA. Dodatkowo w badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano kontrolę krwawienia, czas trwania terapii, całkowitą dawkę leku oraz liczbę iniekcji do momentu opanowania krwawienia oraz profil bezpieczeństwa.

Badanie **Daughety 2017** [20] przeprowadzono w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA w celu oceny skuteczności oraz kosztu terapii przy pomocy OBI i rFVIIa. W analizowanym okresie do ośrodka przyjęto 9 pacjentów w średnim wieku 71,3 lat. 7 nich wymagało

leczenia hemostatycznego. Wszystkim pacjentom podano rFVIIa w monoterapii (n=6) lub w połączeniu z OBI (n=1).

Argentyński rejestr pacjentów z AHA – **GADEAS** [60] objął łącznie 17 pacjentów, z czego 11 przyjmowało terapię rFVIIa. Lek podawano w dawce ustalonej indywidualnie do momentu opanowania krwawienia. W badaniu oceniano sumę oraz ilość dawek, które były potrzebne do opanowania krwawienia oraz profil bezpieczeństwa.

Do badania **Gavva 2016** [33] włączono 12 pacjentów ze zdiagnozowaną AHA, u których wystąpiło łącznie 38 epizodów krwawienia, wśród których 15 (39%) miało charakter ciężki. Z 37 epizodów wymagających leczenia hemostatycznego, 10 leczonych było aPCC w monoterapii, 1 rFVIIa w monoterapii, natomiast w przypadku 26 zastosowano aPCC i rFVIIa. W badaniu oceniano odsetek pacjentów, u których uzyskano remisję choroby, ilość dawek leku potrzebnych do opanowania krwawienia, czas potrzebny do uzyskania remisji oraz profil bezpieczeństwa.

W badaniu **Goudemand 2004** [34] uwzględniono 19 pacjentów, u których wystąpiło łącznie 55 epizodów krwawienia. Mediana wieku wynosiła 72 lata, natomiast aPCC podawano w dawce ustalonej indywidualnie. W badaniu oceniano dawkowanie, sukces terapeutyczny, czas trwania aPCC oraz profil bezpieczeństwa.

Do retrospektywnego badania **Kanagasabapathy 2009** [63] włączono z kolei 5 pacjentów leczonych rFVIIa (jeden pacjent przyjmował dodatkowo aPCC). Dawki leków ustalone były indywidualnie dla każdego pacjenta. Wszyscy pacjenci dodatkowo przyjmowali terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano czas potrzebny do zatrzymania krwawienia oraz czas do momentu eradykacji inhibitora FVIII.

Analizę dokumentacji medycznej pojedynczego ośrodka przeprowadzono w ramach badania **Kelkar 2017** [22]. Uwzględniono w nim 6 pacjentów, u których zdiagnozowano AHA. Średni wiek włączonych pacjentów wyniósł 80 lat. Mediana początkowego poziomu aktywności FVIII nie przekraczała 1%, podczas gdy mediana miana przeciwciał anti-hFVIII wyniosła 1,7 BU (jednostek Bethesda). U 5 pacjentów wystąpił epizod krwawienia, który wymagał leczenia hemostatycznego. Zastosowano u nich rFVIIa. U 2 pacjentów konieczna była zamiana leku na OBI. Wszyscy analizowani pacjenci otrzymywali także terapię immunosupresyjną.

W ramach badania **Mingot-Castellano 2017** [40] przeprowadzono retrospektywną analizę dokumentacji medycznej pięciu hiszpańskich ośrodków. Włączono do niego 10 pacjentów (mediana wieku: 70 lat), u których wystąpiło łącznie 19 epizodów krwawień, w tym 13 pierwotnych. aPCC zastosowano w przypadku 17 epizodów. Lek ten stanowił pierwszą (n=11) lub drugą (n=6) linię leczenia. Wszyscy pacjenci poddawani byli dodatkowo terapii immunosupresyjnej. W badaniu oceniano skuteczność terapii, jej długość oraz schemat dawkowania. Dodatkowo, przeprowadzono analizę bezpieczeństwa obejmującą okres przyjmowania leku oraz 30 dni po jego zakończeniu.



Do prospektywnego badania **Scharf 2011** [68] włączono 35 pacjentów, u których zdiagnozowano AHA i skierowano na leczenie w jednym w niemieckich ośrodków w okresie 2001–2011. U 32 pacjentów zastosowano terapię rFVIIa w monoterapii. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano: kontrolę krwawienia, obniżenie miana inhibitora FVIII, wystąpienie ponownego krwawienia oraz profil bezpieczeństwa.

Opracowanie **Schep 2019** [44] stanowiło retrospektywne badanie kohortowe zaprojektowane w celu poprawy wiedzy na temat AHA oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia stosowanego w AHA. Badanie oparto na danych zgromadzonych w ramach rejestru holenderskiego oraz dokumentacji medycznej pacjentów z okresu 1994-2018. W badaniu uwzględniono 140 pacjentów, u których wystąpiło w sumie 215 krwawień. W ramach niniejszej analizy uwzględniono 69 krwawień leczonych rFVIIa oraz 59 – aPCC. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie terapię immunosupresyjną. W przypadku ocenianych interwencji, w badaniu oceniano skuteczność hemostatyczną.

Do jednoośrodkowego, retrospektywnego badania **Smejkal 2010** [45] włączono łącznie 19 pacjentów z AHA. W przypadku 12 epizodów krwawienia zastosowano leczenie aPCC, natomiast w przypadku 2 – rFVIIa. Większość pacjentów przyjmowało dodatkowo leczenie immunosupresyjne. W badaniu oceniano całkowitą dawkę leku potrzebną do opanowania krwawienia, odsetek pacjentów, u których udało się całkowicie opanować krwawienie oraz czas potrzebny do zmniejszenia miana przeciwciał do niewykrywalnego poziomu.

W badaniu **Sottilotta 2018** [47, 48] przeprowadzono analizę dokumentacji dwóch ośrodków. Uwzględniono w nim 20 pacjentów z AHA, których mediana wieku wynosiła 57 lat. U połowy z nich choroba miała charakter idiopatyczny. W niniejszej analizie uwzględniono 13 pacjentów, u których wystąpiły epizody krwawienia wymagające podania rFVIIa lub aPCC. Ocenie podlegała skuteczność terapeutyczna oraz schemat dawkowania leku.

Do badania **Stankovikij 2014** [69, 70] włączono 5 pacjentów w średnim wieku 56 lat, którzy przyjmowali rFVIIa. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano czas potrzebny do opanowania krwawienia oraz do uzyskania remisji choroby

Do prospektywnego badania rejestrowego – **St-Louis 2010** [46] włączono łącznie 83 pacjentów z AHA. W niniejszej analizie uwzględniono 19 przyjmujących aPCC, o średnim wieku 77 lat. U wszystkich pacjentów zaobserwowano krwawienia o nasileniu ciężkim. W badaniu oceniano średnią liczbę dawek potrzebnych do opanowania krwawienia, odsetek pacjentów, u których udało się uzyskać odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa.

Do badania **Yap 2013** [49] włączono 15 pacjentów z AHA. Terapię przy pomocy aPCC (w dawce ustalonej indywidualnie) zastosowano w przypadku 12 z nich. W badaniu oceniano całkowitą remisję choroby, normalizację poziomu FVIII oraz profil bezpieczeństwa leczenia.

W badaniu **Zanon 2012** [50] uwzględniono 7 pacjentów z AHA leczonych aPCC. Mediana wieku wynosiła 70 lat, mężczyźni stanowili 71% ocenianej populacji. 44% epizodów krwawień miało charakter ciężki. aPCC podawano w ustandaryzowanej dawce ustalonej w zależności od nasilenia krwawienia. Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie terapię immunosupresyjną. W badaniu oceniano dawkowanie, odpowiedź na leczenie oraz profil bezpieczeństwa.

### **3.2.2.3. Opisy przypadków**

W analizie uwzględniono także opisy przypadków, których charakterystykę przedstawiono w aneksie (Rozdz. B.5)



## 4. Wyniki analizy klinicznej w badaniach eksperymentalnych

### 4.1. Skuteczność OBI w badaniach eksperymentalnych

#### 4.1.1. Kontrola krwawienia

##### 4.1.1.1. Wczesna ocena skuteczności hemostatycznej

W badaniu OBI-1-301/301a [8–16] pierwszorzędnym punktem końcowym był odsetek ciężkich, kwalifikujących do badania epizodów krwawienia (dalej: krwawienia pierwotne; szczegółową definicję przedstawiono w aneksie (Aneks D)), w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w 24. godzinie od podania pierwszej dawki leku. Ocenę oparto na wcześniej zdefiniowanych kryteriach obejmujących kontrolę krwawienia, ocenę kliniczną oraz poziom aktywności FVIII (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Czteropunktowa skala oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu OBI-1-301/301a

Odpowiedź	Kryteria oceny			Ocena skuteczności OBI
	Kontrola krwawienia	Ocena kliniczna	Poziom aktywności FVIII	
<b>Pozytywna</b>	Krwawienie zatrzymane	Kontrola kliniczna	≥ 50%	Skuteczny
<b>Pozytywna</b>	Krwawienie zredukowane	Kliniczna stabilizacja, poprawa lub krwawienie spowodowane innymi czynnikami	≥ 20%	Częściowo skuteczny
<b>Negatywna</b>	Krwawienie niezmnieszone lub nieznacznie zmniejszone	Niestabilny klinicznie	< 50%	Mało skuteczny <sup>a</sup>
<b>Negatywna</b>	Pogorszenie krwawienia	Klinicznie pogarszający się	< 20%	Nieskuteczny

W przypadku pozytywnej oceny stanu klinicznego, lecz przy poziomie aktywności FVIII poniżej wartości wymaganej, o odpowiedzi decydował stan kliniczny pacjenta;

a) doda kowy poziom oceny wprowadzony do badania OBI-1-301 poprawką 3.0, która nigdy nie znalazła zastosowania w badaniu OBI-1-301a.

W ocenie badacza, pozytywną odpowiedź na leczenie w 24. godz. od podania OBI obserwowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia, co więcej u większości z nich (95%) odpowiedź tą odnotowano już w 8. godz. po przyjęciu dawki początkowej (Tabela 7). Terapię w 24. godzinie od podania pierwszej dawki, u 86% pacjentów oceniono jako skuteczną (Tabela 7).

Tabela 7.

Ocena odpowiedzi na leczenie pierwotnych epizodów krwawienia w pierwszych 24 godzinach od podania OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Ob. [h]	Krwawienia	
		n/N	% [95% CI]
Pozytywna odpowiedź na leczenie	24	28/28 <sup>a</sup>	100% [88,1; 100]; p<0,001 <sup>b</sup>
	16	18/18 <sup>c</sup>	100%
	8	19/20 <sup>c</sup>	95%
Leczenie skuteczne	24	24/28	86%
Leczenie częściowo skuteczne	24	4/28	14%

a) krwawienia pierwotne;

b) test dwumianowy jednostronny o poziomie istotności równym 0,025;

c) liczba krwawień pierwotnych (N) dla których dokonano oceny w danym punkcie czasowym.

#### 4.1.1.2. Sukces terapeutyczny

Sukces terapeutyczny, zdefiniowany jako odstawienie lub ograniczenie dawki i/lub zmniejszenie częstości dawkowania produktu leczniczego (przejście do fazy gojenia), uzyskano w przypadku 86% krwawień pierwotnych (Tabela 8).

Analiza w podgrupach ze względu na wcześniejsze leczenie przeciwkrwotoczne wykazała, iż ogólne powodzenie leczenia osiągnięto w przypadku 94% krwawień pierwotnych w populacji pacjentów, u których nie stosowano leków przeciwkrwotocznych bezpośrednio przed pierwszym zastosowaniem OBI oraz w przypadku 73% krwawień pierwotnych, w populacji pacjentów leczonych wcześniej innymi preparatami (np. rFVIIa, aPCC, kwas traneksamowy) (Tabela 8).

Czterech pacjentów, u których nie odnotowano sukcesu terapeutycznego, wycofano z udziału w badaniu przed dokonaniem ostatecznej oceny leczenia. U jednego z pacjentów krwawienie pierwotne zostało zatrzymane, jednak nie osiągnięto hemostazy przy kontroli krwawień współwystępujących, u kolejnego pacjenta rozwinęły się przeciwciała anty-pFVIII i terapię OBI przerwano (zastosowano aPCC), dwóch kolejnych chorych zmarło (sepsa oraz krwotok wewnątrzczaszkowy).

Tabela 8.

Sukces terapeutyczny w leczeniu pierwotnych epizodów krwawienia w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Krwawienia n/N (%)	
ogółem	24/28 (86)	
Sukces terapeutyczny	I linia leczenia OBI	16/17 (94)
	II linia leczenia OBI	8/11 (73)

#### 4.1.1.3. Krwawienia współwystępujące i wtórne

Krwawienia współwystępujące i/lub wtórne (*non-target bleeds*) zdefiniowano jako:

- epizody, które wystąpiły jednocześnie z krwawieniem pierwotnym, ale nie zostały zakwalifikowane jako zagrażające życiu lub kończynie, lub
- epizody, o dowolnym nasileniu, które ujawniły się po opanowaniu krwawienia pierwotnego.

Zdarzenia te analizowano *post-hoc*.

W trakcie trwania badania zanotowano 33 epizody krwawienia współwystępującego i/lub wtórnego (N = 17 pacjentów), z czego 70% z nich opanowano w ciągu dwóch dni leczenia OBI. Ustąpienie krwawienia lub jego kontrolę w 47% przypadków obserwowano już po 8 godzinach od podania OBI (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
**Kontrola krwawienia epizodów współwystępujących i/lub wtórnych w badaniu OBI-1-301/301a (*post-hoc*)**

Kontrola krwawienia		Ob. [h]	Krwawienia n/N (%)
<b>Krwawienia współwystępujące i/lub wtórne (n = 17 pacjentów)</b>	Krwawienie opanowane	48h	23/33 (70)
	Krwawienie nie ustąpiło, ale uległo poprawie	8h	bd (40)
	Brak zmian		bd (7)
	Pogorszenie krwawienia		bd (46)
<b>Ciężki wtórny epizod krwawienia (n = 4 pacjentów)</b>	Krwawienie opanowane	bd	2/3 (67)

U 4 pacjentów odnotowano wystąpienie ciężkiego wtórnego epizodu krwawienia, z czego leczenie OBI włączono u 3 pacjentów. Kontrolę krwawienia wtórnego uzyskano u 2 chorych, zaś u jednego z powodu wykształcenia przeciwciał anti-pFVIII zaprzestano leczenia z wykorzystaniem OBI i wycofano z badania, ostatecznie pacjent zmarł (Tabela 9).

#### **4.1.1.4. Ocena skuteczności hemostatycznej i sukcesu terapeutycznego w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII**

Wśród pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII na początku badania (N = 10) pozytywną odpowiedź na leczenie w 24. godz. od podania OBI obserwowano w przypadku wszystkich pierwotnych epizodów krwawienia. Ostatecznie, sukces terapeutyczny, uzyskano w przypadku 90% krwawień pierwotnych (Tabela 10).

Wśród pacjentów, u których doszło do wykształcenia przeciwciał anti-pFVIII po podaniu OBI (N = 5), sukces terapeutyczny osiągnięto w kontroli 3 krwawień pierwotnych, zaś dwóch pacjentów zmarło (sepsa, krwawienie wtórne w lokalizacji krwawienia pierwotnego) (Tabela 10).

**Tabela 10.**  
**Ocena skuteczności hemostatycznej i sukcesu terapeutycznego w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII w badaniu OBI-1-301/301a**

Populacja	Punkt końcowy	Ob. [h]	Krwawienia n/N (%) w zależności od obecności przeciwciał anti-pFVIII		
			Brak	<5,0 BU	≥10,0 BU
<b>Obecność anti-pFVIII na początku badania</b>	Pozytywna odpowiedź na leczenie	24	18/18 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)
	Leczenie skuteczne	24	15/18 (83)	5/6 (83)	4/4 (100)
	Leczenie częściowo skuteczne	24	3/18 (17)	1/6 (17)	0/4 (0)
	Sukces terapeutyczny	bd	15/18 (83)	5/6 (83)	4/4 (100)
<b>Krwawienia n/N (%)</b>					
<b>Anti-pFVIII wykształcone de novo</b>	Leczenie skuteczne	24		5/5 (100)	
	Sukces terapeutyczny	bd		3/5 (60)	

#### 4.1.2. Całkowita dawka, liczba oraz częstość infuzji konieczne do zatrzymania krwawienia

W grupie 24 pacjentów, którzy osiągnęli sukces terapeutyczny, mediana dawki podawanej na infuzję w celu skutecznego leczenia pierwotnego krwawienia wynosiła 116,5 U/kg, natomiast mediana dawki całkowitej 1580 U/kg przy medianie czasu trwania terapii wynoszącej 6,5 dnia (Tabela 11).

W początkowym okresie 24 godzin stosowano medianę dawki całkowitej 458,7 U/kg na medianę 3,5 wlewów (mediana pojedynczej dawki: 200 U/kg). Gdy wymagane było leczenie dłuższe niż 24 godziny (N = 21 pacjentów), w celu kontrolowania pierwotnego epizodu krwawienia stosowano medianę dawki całkowitej 1050 U/kg przy medianie 11 infuzji (mediana pojedynczej dawki 100 U/kg) (Tabela 11).

Analiza danych *post-hoc* dotycząca dawkowania OBI koniecznego do uzyskania sukcesu terapeutycznego wskazała, iż po podaniu dawki inicjującej (200 U/kg) mediana kolejnych dawek maleje o 41,2%. Spadek ten jest szczególnie silnie wyrażony w pierwszych 48h terapii, podczas których redukcja mediany dawki pomiędzy pierwszymi 24 godzinami terapii a drugą dobą dawkowania wyniosła 65,4% ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 13).

W badaniu zaobserwowano przy tym, iż mediana dawki w ciągu pierwszych 24h zależna jest od wyjściowego poziomu inhibitora pFVIII. W przypadku jego braku, mediana dawki OBI wynosiła 150 U/kg, natomiast w momencie, gdy miano inhibitora pFVIII na początku badania oznaczono jako wysokie ( $\geq 10$  jednostek Bethesda, BU), mediana dawki wzrastała 2-krotnie (Tabela 14).

Duża różnorodność w liczbie oraz częstość infuzji, a tym samym w całkowitej dawce koniecznej do osiągnięcia pozytywnego wyniku terapii, w opinii autorów sugeruje, że odpowiedź na OBI jest mocno zindywidualizowana.

**Tabela 11.**  
**Ekspozycja na OBI w populacji pacjentów w badaniu OBI-1-301/301a, u których pierwotne krwawienie zostało zatrzymane**

Parametr	W ciągu 24h od rozpoczęcia terapii (N=24)		Po 24h od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia (N=24) <sup>a</sup>		Od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia (N=24)	
	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]
<b>Dawka całkowita [U/kg]</b>	741,1 (616,4)	458,7 [100–2100]	2057,5 (2529,5)	1050,0 [100–10 394]	2541,4 (2902,7)	1580,0 [100–12 194]
<b>Dawka na jednego pacjenta [U/kg]</b>	192,8 (82,9)	200,0 [88–400]	133,3 (84,4)	100 [34–400]	143,1 (80,0)	116,5 [34–400]
<b>Częstość infuzji (h)</b>	10,2 (6,6) <sup>b</sup>	7,4 [3–23] <sup>b</sup>	bd	bd	bd	bd
<b>Czas ekspozycji [dni]</b>	1 (0)	1 [1–1]	6,1 (4,6)	6,0 [1–22]	6,6 (4,7)	6,5 [1–23]
<b>Całkowita liczba infuzji na pacjenta</b>	3,5 (2,0)	3,5 [1–7]	13,3 (11,6)	11,0 [1–51]	15,2 (12,9)	12,5 [1–57]

a) dane przedstawiono dla 21 pacjentów; 3 pacjentów otrzymało wyłącznie dawkę inicjującą;

b) dane przedstawiono dla 20 pacjentów; 4 pacjentów w pierwszej dobie leczenia otrzymało wyłącznie dawkę inicjującą.

**Tabela 12.**  
**Ekspozycja na OBI w populacji pacjentów w badaniu OBI-1-301/301a, uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania (N=29)**

Parametr	Średnia (SD)	Mediana [zakres]
<b>Dawka całkowita [U/kg]</b>	3123,0 (4365,9)	1637,0 [100-20 660]
<b>Dawka na jednego pacjenta [U/kg]</b>	145,8 (78,8)	133,0 [34-400]
<b>Czas ekspozycji [dni]</b>	7,1 (5,6)	7,0 [1-25]
<b>Całkowita liczba infuzji na pacjenta</b>	18,9 (26,2)	13,0 [1-140]

**Tabela 13.**  
**Redukcja dawki OBI na różnych etapach leczenia w badaniu OBI-1-301/301a (post-hoc)**

Procentowa redukcja dawki	Od dawki początkowej (N=26)				W stosunku do pierwszych 24h (N=24) <sup>a</sup>				
Mediana [IQR]	41,2 [0-50]				65,4 [47-80]				
Średnia (SD)	30,6 (37,9)				58,3 (27,8)				
a) redukcja mediany dawki pomiędzy pierwszymi 24 godzinami terapii a drugą dobą dawkowania									

**Tabela 14.**  
**Mediana dawki leczenia w zależności od poziomu inhibitora pFVIII w badaniu OBI-1-301/301a**

Parametr	Początkowy poziom inhibitora pFVIII		
	Brak	<5,0 BU	≥10,0 BU
<b>N</b>	18	6	4
<b>Mediana pierwszej dawki, [zakres] U/kg</b>	200 [100–200]	200	200
<b>Mediana dawki w 24h, [zakres] U/kg</b>	150 [80–235]	200	325 [204–400]

#### 4.1.3. Poziom aktywności FVIII

Cel terapii OBI, czyli kontrola krwawienia, realizowany jest poprzez utrzymywanie aktywności FVIII na odpowiednim poziomie w zależności od rodzaju krwawienia, jego lokalizacji oraz doby leczenia (Tabela 15). Poziom ten można kontrolować i tym samym modyfikować dawkowanie OBI oraz schemat postępowania terapeutycznego.

**Tabela 15.**  
**Docelowy poziom aktywności FVIII w badaniu OBI-1-301/301a**

Docelowy minimalny poziom aktywności FVIII (% normy)	Lokalizacja krwawienia	Doba leczenia
>80%	Krwawienie wymagające szczególnej uwagi m.in. ciężkie krwawienie błon śluzowych, krwawienie wewnątrzczaszkowe, dootrzewnowe, pozaoatrzewnowe, z dróg rodnych i układu moczowego, w obrębie szyi, pourazowe, pooperacyjne	1
>50%	Krwawienie dostawowe, do tkanek miękkich, domięśniowe	1
≥50%	Dowolna	2 i kolejne

W badaniu OBI-1-301/301a w populacji ogólnej mediana wzrostu aktywności FVIII natychmiast po podaniu OBI wynosiła 203%. Mediana najwyższej aktywności mierzona w pierwszej dobie leczenia wynosiła 255%, zaś w 24. godzinie od podania dawki inicjującej mediana poziomu aktywności wyniosła 108% (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Mediana poziomu aktywności FVIII w odpowiedzi na OBI u pacjentów z AHA w badaniu OBI-1-301/301a**

Przed rozpoczęciem leczenia OBI	Poziom aktywności FVIII [%], mediana		
	Wzrost <sup>a</sup> bezpośrednio po podaniu dawki inicjującej	Najwyższy w ciągu 24h po podaniu dawki inicjującej	W 24 h po podaniu dawki inicjującej
3	203	255	108

a) różnica pomiędzy poziomem aktywności FVIII po podaniu dawki inicjującej a poziomem aktywności na 30 min. przed rozpoczęciem leczenia.

W populacji pacjentów, u których obserwowano obecność przeciwciał anti-pFVIII przed rozpoczęciem leczenia OBI (N = 10) dynamika zmiany poziomu aktywności FVIII była wyraźnie mniejsza, szczególnie u pacjentów, u których miano przeciwciał na początku badania utrzymywało się >5 BU,

jednak w ciągu 24 godzin od podania dawki inicjującej u wszystkich pacjentów obserwowano medianę wzrostu poziomu aktywności FVIII >100% (Tabela 17).

Tabela 17.

Wpływ przeciwciał anty-pFVIII na wzrost poziomu aktywności FVIII u pacjentów z AHA leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Poziom aktywności FVIII [%]	Wykrywalny poziom inhibitorów pFVIII		
	Brak (N = 18)	Niski (0,8–4 BU) (N = 6)	Wysoki (10–29 BU) (N = 4)
Wzrost <sup>a</sup> bezpośrednio po podaniu dawki inicjującej; mediana [zakres]	257 [118–522]	96 [73–203]	29 [20–68]
Najwyższa wartość w ciągu 24h od pierwszej infuzji; mediana [zakres]	289 [166–774]	239% [203–409]	208 [159–297]
Powyżej 100% bezpośrednio po podaniu dawki początkowej; n/N pacjentów (%)	18/18 (100)	3/6 (50)	0/4 (0)
Powyżej 100% w ciągu 24h po podaniu dawki początkowej n/N pacjentów (%)	18/18 (100)	6/6 (100)	4/4 (100)

a) Różnica pomiędzy poziomem aktywności FVIII po podaniu dawki inicjującej a poziomem aktywności na 30 min. przed rozpoczęciem leczenia.

## 4.2. Analiza bezpieczeństwa OBI w badaniach eksperymentalnych

W badaniu OBI-1-301/301a analizę bezpieczeństwa przeprowadzono w populacji pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku (N = 29), stąd do analizy włączono również pacjenta, u którego nie potwierdzono diagnozy AHA. Zdarzenia niepożądane (Tabela 18) kodowano z użyciem słownika MedDRA w wersji 13.1. Niezależna komisja DSMB monitorowała zgony.

### 4.2.1. TEAE ogółem

U 93% pacjentów leczonych OBI odnotowano wystąpienie TEAE. Zdarzenia te miały najczęściej charakter łagodny lub umiarkowany, u 4 pacjentów wskazuje się na prawdopodobny związek między TEAE a przyjmowanym leczeniem (wykształcenie przeciwciał anty-pFVIII, okluzja końcówki cewnika centralnego, częstoskurcz i niedociśnienie). Wystąpienie SAE raportowano natomiast u 13 chorych, przy czym w ocenie autorów były to zdarzenia niezwiązane z leczeniem. U 5 pacjentów wystąpienie TEAE (w tym u 2 wytworzenie przeciwciał anty-pFVIII) było przyczyną wycofania z badania. Łącznie badania z dowolnej przyczyny nie ukończyło 10 pacjentów. Ogólne zestawienie TEAE w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a zestawiono w Tabeli 18.

Tabela 18.

TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Ob.	n/N (%)
TEAE ogółem		27/29 (93) <sup>a</sup>
SAE	90 dni od zakończenia leczenia	13/29 (45) <sup>b</sup>
TEAE prawdopodobnie związane z leczeniem		4/29 (14) <sup>a</sup>

Punkt końcowy	Ob.	n/N (%)
TEAE prowadzące do przerwania terapii		5/29 (17)
Utrata z badania ogółem		10/29 (34) <sup>c</sup>

- a) o charakterze łagodnym i umiarkowanym;  
 b) niezwiązane z leczeniem;  
 c) dodatkowo u jednego pacjenta nie było możliwości weryfikacji ukończenia terapii.

#### 4.2.2. Zgony

W trakcie trwania badania zanotowano 7 zgonów: 3 przypadki sepsy, 3 zgony związane z krwawieniem (1 dojelitowe, 2 śródczaszkowe) oraz jeden przypadek niewydolności nerek (u pacjenta z chorobą nerek w wywiadzie) (Tabela 19). Mimo, iż część zgonów była spowodowana krwawieniem, żaden przypadek, w ocenie niezależnej komisji (DSMB), nie został uznany za związany z interwencją lub brakiem skuteczności OBI. Pacjenci ci w chwili śmierci byli leczeni innymi preparatami hemostatycznymi (rFVIIa w skojarzeniu z OBI; aPCC).

Tabela 19.  
Zgony w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Ob.	n/N (%)	
Ogółem		7/29 (24)	
Sepsa		3/29 (10)	
Zgon	90 dni od zakończenia leczenia		
Związany z krwawieniem		Dojelitowe	1/29 (3)
		Śródczaszkowe	2/29 (7)
Niewydolność nerek		1/29 (3)	

#### 4.2.3. Szczegółowe TEAE

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych wśród pacjentów leczonych OBI należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe (zaparcia, biegunki), spadek stężenia potasu w surowicy (hipokaliemia), niedokrwistość oraz obrzęki obwodowe (Tabela 20).

Tabela 20.  
TEAE szczegółowe raportowane u  $\geq 20\%$  populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Ob.	n/N (%)
Zaparcia		12/29 (41)
Biegunka		7/29 (24)
Hipokaliemia	90 dni od zakończenia leczenia	7/29 (24)
Niedokrwistość		6/29 (21)
Obrzęki obwodowe		6/29 (21)



#### 4.2.4. TEAE o szczególnej istotności klinicznej

##### 4.2.4.1. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe

W badaniu OBI-1-301/301a nie raportowano wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych potwierdzonych przy użyciu metod obrazowania (Tabela 21), jednak u jednego pacjenta doszło do dwukrotnej okluzji końcówki cewnika centralnego wprowadzonego z dostępu obwodowego (ang. *peripherally inserted central catheter*, PICC) przez formującą się skrzeplinę. Stan ten opanowano podając tkankowy aktywator plazminogenu stosowany w leczeniu stanów predysponujących do tworzenia zakrzepów. Autorzy badania podkreślają jednak, iż samo PICC niesie ze sobą zwiększone ryzyko żylnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, choć zastosowanie OBI może to ryzyko dodatkowo zwiększyć.

##### 4.2.4.2. Małopłytkowość i reakcje nadwrażliwości

U pacjentów leczonych OBI nie obserwowano przypadków małopłytkowości oraz reakcji nadwrażliwości (Tabela 21).

Tabela 21.

TEAE o szczególnej istotności klinicznej raportowane w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a

Punkt końcowy	Ob.	n/N (%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (potwierdzone)		0/29 (0)
Małopłytkowość	90 dni od zakończenia leczenia	0/29 (0)
Reakcja nadwrażliwości		0/29 (0)

##### 4.2.4.3. Immunogenność

Wszyscy pacjenci byli monitorowani pod kątem obecności przeciwciał anty-pFVIII oraz przeciwciał anty-BHK (komórki nerek noworodka chomika, ang. *Baby Hamster Kidney Cells*). Poziom inhibitora pFVIII mierzono przy pomocy zmodyfikowanej metody Bethesda (*Nijmegen modification*) przed rozpoczęciem terapii, następnie co 5 dni w trakcie terapii oraz podczas każdej wizyty kontrolnej. Poziom przeciwciał anty-BHK mierzono przy pomocy testu immunoenzymatycznego (ELISA) przed rozpoczęciem terapii i podczas ostatniej wizyty kontrolnej.

##### **Przeciwciała anty-pFVIII**

W populacji pacjentów, u których obserwowano obecność przeciwciał anty-pFVIII przed rozpoczęciem leczenia OBI (N = 10), na zakończenie leczenia u 2 chorych miano przeciwciał wzrosło, zaś u pozostałych antygen ten wyeliminowano (Tabela 22).

U 5 pacjentów doszło do wykształcenia przeciwciał anti-pFVIII *de novo* po podaniu OBI w okresie między 8 a 85 dniem od rozpoczęcia terapii, u 2 z nich wzrosło dodatkowo miano przeciwciał anti-hFVIII (Tabela 22).

### **Przeciwciała anti-BHK**

U żadnego z pacjentów nie obserwowano obecności przeciwciał anti-BHK (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
**Immunogenność OBI wśród pacjentów leczonych w badaniu OBI-1-301/301a**

Populacja	Ob.	n/N (%)
	<i>baseline</i>	10/29 (34)
<b>Obecność anti-pFVIII na początku badania</b>	90 dni od zakończenia leczenia	2/10 <sup>a</sup> (20)
<b>Anti-pFVIII wykształcone <i>de novo</i></b>	90 dni od zakończenia leczenia	5/19 <sup>b</sup> (26)
<b>Anti-BHK wykształcone <i>de novo</i></b>	90 dni od zakończenia leczenia	0/29 (0)

a) N – liczba pacjentów z obecnością przeciwciał anti-pFVIII w chwili rozpoczęcia badania;

b) u 2 pacjentów wzrosło również miano przeciwciał anti-hFVIII (reakcja krzyżowa).

## 5. Wyniki analizy klinicznej w badaniach prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD)

### 5.1. Skuteczność i bezpieczeństwo OBI

#### 5.1.1. Kontrola krwawienia

##### *Sukces terapeutyczny*

W badaniu Tarantino 2017 populację stanowili pacjenci doświadczający ciężkiego (6 pts) lub łagodnego (1 pts) epizodu krwawienia leczeni wcześniej w ramach tego samego epizodu aPCC lub rFVIIa. Sukces terapeutyczny w pierwszych dwóch dobach leczenia osiągnięto w przypadku 4 z 7 epizodów, zaś łącznie zatrzymanie krwawienia w wyniku podania OBI obserwowano u 5 chorych (71%) w 4 dobie leczenia (Tabela 23).

W badaniu Martin 2016 populację stanowili chorzy wcześniej leczeni rFVIIa (3 pts) oraz jeden pacjent, u którego nie stosowano leków przeciwkrwotocznych. W grupie tej obserwowano łącznie 13 krwawień pierwotnych. Sukces terapeutyczny w pierwszych 48h od podania dawki inicjującej OBI obserwowano w przypadku 23% epizodów krwawienia, ostatecznie zaś zatrzymano wszystkie krwawienia pierwotne (Tabela 23). W badaniu Ellsworth 2018, które stanowi bezpośrednią kontynuację pracy Martin 2016, przeanalizowano dane dla 8 pacjentów wcześniej leczonych przeciwkrwotocznie oraz 6, u których OBI zastosowano jako leczenie I rzutu (w analizowanej populacji zawierają się także pacjenci z pracy Martin 2016). Po podaniu OBI, krwawienie zatrzymano łącznie u 86% pacjentów (Tabela 23). Co istotne, w przypadku 9 pacjentów przed rozpoczęciem terapii stwierdzono wykrywalny poziom inhibitora anty-pFVIII. Pomimo powyższego, u 7 na 9 pacjentów (78%) terapia OBI była skuteczna. Autorzy jednocześnie wskazują, iż początkowe miano przeciwciał skierowanych przeciwko pFVIII nie koreluje z ostatecznym wynikiem leczenia i nie jest czynnikiem predykcyjnym.

W badaniu Crea 2017 populację stanowili pacjenci, u których nie stosowano wcześniej leków przeciwkrwotocznych (N=6), u których OBI stosowano jako I linię leczenia w krwawieniach wtórnych (N=4) oraz pacjenci, u których terapia OBI stosowana była jako II-, III- lub późniejsza linia leczenia (N=6). Aktualnie badanie nadal trwa, jednak z dostępnych na ten moment wyników zaobserwowano sukces terapeutyczny w przypadku 74% krwawień (Tabela 23).

W badaniu Abou-Ismael 2019 sukces terapeutyczny po zastosowaniu OBI odnotowano u wszystkich 4 pacjentów z AHA. W badaniu Daughety 2017 uwzględniono 1 pacjenta, którego epizod krwawienia poddany został leczeniu OBI (w połączeniu z rFVIIa). Stwierdzono sukces terapeutyczny zastosowanego schematu. Hemostazę udało się uzyskać także u obu pacjentów opisanych w badaniu

Kelkar 2017, u których OBI wprowadzony został jako II-linia leczenia po niepowodzeniu terapii NovoSeven (Tabela 23).

**Tabela 23.**  
Sukces terapeutyczny w leczeniu pierwotnych (kwalifikujących) epizodów krwawienia – badania RWD dla OBI

Badanie	Populacja		Sukces terapeutyczny; n/N krwawień (%)	
	N pts	Linia leczenia	W ciągu pierwszych 48h	Ogółem
Abou-Ismaïl 2019 [17]	4	–	bd	4/4 (100)
Crea 2017 [18, 19]	14	–	bd	14/19 (74)
Daughety 2017 [20]	1	I <sup>a</sup>	bd	1/1 (100)
Martin 2016 [23]	4	I-II	3/13 (23)	13/13 (100)
Ellsworth 2018 [21]	14	–	bd	12/14 (86) <sup>b</sup>
Kelkar 2017 [22]	2	II	bd	2/2 (100)
Tarantino 2017 [24]	7	≥I	4/7 (57)	5/7 (71)

a) pacjent przyjmował OBI w połączeniu z rFVIIa, b) n/N pacjentów. 4 pacjentów uwzględniono w badaniu Martin 2016.

### Krwawienia wtórne

W badaniu Tarantino 2017 u jednego z pacjentów, wśród których obserwowano sukces terapeutyczny w leczeniu pierwotnego epizodu krwawienia wystąpiło masywne krwawienie wtórne w 9. dobie po zaprzestaniu podawania OBI. Krwawienie to, ze względu na obserwowany stopniowy zanik odpowiedzi na OBI mierzony aktywnością FVIII, leczono z wykorzystaniem aPCC, rFVIIa oraz osoczopochodnego koncentratu czynników von Willebranda i FVIII. U kolejnego z pacjentów do kontroli krwawienia wtórnego ponownie włączono terapię OBI i osiągnięto sukces terapeutyczny (Tabela 24).

W badaniu Martin 2016 u jednego z pacjentów, u którego obserwowano wzrost miana anty-pFVIII w czasie leczenia epizodu pierwotnego (Tabela 24), w 12. dobie po zaprzestaniu leczenia OBI doszło do spontanicznego nawrotu krwawienia, które nie odpowiedziało na wznowienie terapii OBI (brak wzrostu aktywności FVIII po podaniu dawki inicjującej).

W pozostałych badaniach nie analizowano danych na temat krwawień wtórnych.

**Tabela 24.**  
Krwawienia wtórne w populacji pacjentów, u których osiągnięto sukces terapeutyczny - badania RWD dla OBI

Badanie	Populacja		Krwawienie wtórne n/N pts (%)
	N pts	Linia leczenia	
Martin 2016 [23]	4	I-II	1/4 (25)
Tarantino 2017 [24]	7	>I	2/5 (20) <sup>a</sup>

a) u jednego z pacjentów krwawienie zatrzymane z wykorzystaniem OBI.

**Całkowita dawka, liczba oraz częstość infuzji konieczne do zatrzymania krwawienia**

W większości badań obserwacyjnych terapię OBI rozpoczęto od zastosowania zredukowanej dawki inicjującej (100 U/kg) względem dawki początkowej proponowanej w ChPL (200 U/kg) z uwagi na нефизиologiczną bardzo wysoką aktywność czynnika FVIII obserwowaną wcześniej w badaniu eksperymentalnym po podaniu OBI w dawce 200 U/kg (Tabela 25).

W badaniu Tarantino 2017 mediana czasu leczenia OBI wynosiła 14 dni (okres ten obejmował zarówno fazę leczenia, jak i gojenia). W tym okresie pacjenci z badania Tarantino 2017 przyjęli OBI w dawce 1450 U/kg (mediana) przy medianie całkowitej liczby infuzji: 15. Z kolei w badaniu Martin 2016 pacjenci leczeni byli od 1 do 7 dni (raportowane jako czas do zatrzymania krwawienia). Ze względu na fakt, iż u pacjentów występowało po kilka epizodów krwawienia pacjenci w tym okresie przyjęli od 7 do 90 dawek OBI (mediana na epizod: 12). W obu badaniach mediana pojedynczej dawki wynosiła 50 U/kg. Z kolei autorzy pracy Ellsworth 2018, która jest kontynuacją badania Martin 2016, raportują, iż średnio pacjentom podawano OBI w 3 infuzjach (zakres: 1 do 11), a dawka całkowita na pacjenta (przy nieznannej liczbie krwawień) wyniosła od 100 do 400 U/kg (Tabela 25).

W badaniu Crea 2017 mediana przyjętych infuzji w celu zatrzymania 19 krwawień (N = 14) wynosiła 8,5, przy czym zakres wynosił od 1 podania do 46. W badaniu Abou Ismail 2019 mediana przyjętych infuzji OBI wynosiła natomiast 17, zaś zakres wynosił od 7 do 27 podań (Tabela 25).

Zarówno w badaniu Martin 2016, jak i Tarantino 2016 wśród pacjentów, u których wymagane było podanie większej ilości infuzji obserwowano redukcję częstości podawania OBI (z 4h do 6–12h w badaniu Martin 2016) i/lub redukcję kolejnych dawek (mediana dla kolejnych dawek: 30–100 U/kg w badaniu Tarantino 2017).

W pozostałych badaniach nie analizowano punktów końcowych dotyczących dawki całkowitej, liczby oraz częstości infuzji koniecznych do zatrzymania krwawienia.

**Tabela 25.**  
**Ekspozycja na OBI - badania RWD**

Parametr	Tarantino 2017 [24] (N=7)		Martin 2016 [23] (N=4; 13 epizodów)		Ellsworth 2018 [21] (N=14) <sup>c</sup>		Abou-Ismael 2019 [17] (4 epizody)		Crea 2017 [18, 19] (19 epizodów)	
	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]
<b>Dawka początkowa [U/kg]</b>	bd	[100-200]	bd	bd [30–100]	96 (bd)	bd [50-100]	100 U/kg co 12-24h	bd	125,5 (bd)	bd [50–300]
<b>Dawka potrzebna do zatrzymania krwawienia [U/kg]</b>	188 (bd) <sup>a</sup>	200 [100–290] <sup>a</sup>	bd	Bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Dawka zastosowana w celu uniknięcia krwawienia wtórnego [U/kg]</b>	1148 (bd) <sup>a</sup>	1200 [200–2000] <sup>a</sup>	bd	Bd	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Dawka całkowita na pacjenta [U/kg]</b>	1230 (bd)	1450 [bd]	bd	Bd	216 (bd)	bd [100-400]	bd	bd	bd	bd
<b>Mediana dawki na jednego pacjenta [U/kg]</b>	bd	50 [30–200] <sup>b</sup>	51,2 (16,5)	50 [bd]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Czas ekspozycji [dni]</b>	14 (bd)	14 [3–26]	bd	bd [1–7]	bd	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Całkowita liczba infuzji na pacjenta</b>	21 (bd)	15 [5–43]	bd	bd [7–90]	bd	bd	17 (8,5) <sup>b</sup>	[7-27]	bd	8,5 [1–46]
<b>Całkowita liczba infuzji na epizod</b>	n/d	n/d	bd	12 [1–34]	3,4 (bd)	bd [1-11]	bd		bd	bd
<b>Mediana liczby infuzji na dzień na pacjenta</b>	bd	2 [0,5–3]	bd	Bd	bd	bd	bd		bd	bd

a) dane dla 5 pacjentów. U 2 krwawienie nie zostało całkowicie zatrzymane; obliczenia własne b) obliczenia własne na podstawie danych dostępnych dla poszczególnych pacjentów; c) 4 pacjentów uwzględnionych w publikacji Martin 2016.

## Poziom aktywności FVIII

Zarówno w badaniu Tarantino 2017, jaki i Martin 2016 po podaniu dawki inicjującej OBI u wszystkich pacjentów obserwowano znaczący wzrost aktywności FVIII (Tabela 26), wyjątek stanowił chory, u którego pomimo 3–dniowej terapii aktywność FVIII nie uległa zmianie, co było przyczyną przerwania terapii, a w konsekwencji śmierci pacjenta (Tarantino 2017). W kontynuacji badania Martin 2016 (praca Ellsworth 2018), odpowiedzi fizjologicznej na podanie OBI nie zaobserwowano z kolei u 2 leczonych.

Dodatkowo w badaniu Tarantino 2017 u 2 chorych pomimo przyjmowanego leczenia poziom aktywności FVIII stopniowo zanikał (u jednego chorego wzrosło miano anty-pFVIII) co było przyczyną przerwania leczenia OBI w fazie gojenia. U jednego pacjenta zaobserwowano także, iż mimo utrzymującej się wysokiej aktywności FVIII (37–224%) krwawienie nie ustępowało a w konsekwencji pacjent zmarł.

W badaniu Abou-Ismaïl 2019 aktywność FVIII wzrosła z <1% do 81-170% w trakcie leczenia OBI. Kontynuacja leczenia (średnio powyżej 14 dawek; zakres: 7 do 27) powodowała jednak spadek skuteczności leku, co opisano jako przedłużony czas aPTT oraz obniżenie aktywności FVIII (pomiar przed kolejną planowaną infuzją).

W pozostałych badaniach nie analizowano poziomu aktywności FVIII.

**Tabela 26.**  
Poziom aktywności FVIII - badania RWD dla OBI

Badanie	Populacja		Poziom aktywności FVIII (%); średnia [zakres]	
	N pts	Linia leczenia	Przed rozpoczęciem leczenia	Bezpośrednio po podaniu dawki inicjującej
<b>Abou-Ismaïl 2019 [17]</b>	4	bd	<1%	112% <sup>d</sup> [81-170%]
<b>Martin 2016 [23]</b>	4	I-II	≤1%	134% [94–183%] <sup>c</sup>
<b>Ellsworth 2018 [21]</b>	14	bd	bd	112 [<1-318] <sup>e</sup>
<b>Tarantino 2017 [24]</b>	7	>I	<1 do 9%	bd [109–650%] <sup>ab</sup>

a) wartość mierzona 25–420 min po podaniu; b) dane dla 6 pts – u jednego chorego nie zaobserwowano znaczącego wzrostu; c) wartość mierzona 20–90 min po podaniu; SD=33% d) obliczenia własne na podstawie danych dostępnych dla poszczególnych pacjentów; e) wartość szczytowa.

### 5.1.2. Bezpieczeństwo OBI

#### 5.1.2.1. AE ogółem

Wyłącznie w badaniu Abou-Smaïl 2019 raportowano AE ogółem. Terapię OBI uznano za dobrze tolerowaną przez pacjentów, bez żadnych AE w ciągu całego okresu obserwacji. W pozostałych badaniach obserwacyjnych nie raportowano danych dla tak zdefiniowanego punktu końcowego, jednak w pracy Crea 2017 podano informację, iż u jednego z pacjentów wystąpiło SAE. Po >24h od

ostatniej dawki OBI wystąpiło umiarkowane zaburzenie naczyniowe (krwotok), które mogło być związane ze stosowaniem preparatu OBI.

### 5.1.2.2. Zgony

W badaniu Tarantino 2017 odnotowano 3 zgony, w tym 2 związane z krwawieniem i brakiem odpowiedzi na leczenie OBI. W pracach Daughety 2017 oraz Martin 2016 zgony nie wystąpiły u obserwowanych pacjentów (Tabela 27).

W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat zgonów.

**Tabela 27.**  
Zgony w populacji pacjentów leczonych OBI - badania RWD

Punkt końcowy		Badanie	Ob.	n/N (%)
Zgon	Ogółem	Daughety 2017	koniec okresu obserwacji	0/1 (0)
		Martin 2016		0/4 (0)
	Dojelitowe	Tarantino 2017		3/7 (43)
	Związany z krwawieniem	Tarantino 2017		1/7 (14)
		Z przestrzeni międzygardłowej		Tarantino 2017
	Inne, niezwiązane z AHA	Tarantino 2017		1/7 (14)

### 5.1.2.3. TEAE o szczególnej istotności klinicznej

#### **Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe**

W badaniu Tarantino 2017 nie raportowano wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, jednak u 2 pacjentów zaobserwowano podwyższone stężenie D-dimeru. Z kolei w badaniu Martin 2016 u jednego pacjenta odnotowano zakrzepicę żył głębokich kończyny dolnej w 10. dniu po przyjęciu ostatniej 45. dawki OBI. W badaniu Crea 2017 oraz Abou-Ismael 2019 nie odnotowano wystąpienia żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (Tabela 28).

W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

#### **Małopłytkowość**

U pacjentów leczonych OBI w badaniu Tarantino 2017 nie obserwowano przypadków małopłytkowości (Tabela 28).

W pozostałych badaniach nie podano informacji na temat małopłytkowości.



**Tabela 28.**  
**TEAE o szczególnej istotności klinicznej raportowane w populacji pacjentów leczonych OBI - badania RWD**

Punkt końcowy	Badanie	Ob.	n/N (%)
AE ogółem	Abou-Ismaïl 2019	bd	0/4 (0)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Abou-Ismaïl 2019	bd	0/4 (0)
	Crea 2017	bd	0/14 (0)
	Martin 2016		1/4 (25) <sup>a</sup>
	Tarantino 2017	Koniec okresu obserwacji	0/7 (0)
Małopłytkowość	Tarantino 2017		0/7 (0)

a) zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej.

### **Immunogenność (przeciwciała anty-pFVIII)**

W badaniu Martin 2016 u 3 chorych wykryto obecność przeciwciał anty-pFVIII przed rozpoczęciem leczenia OBI (0,6–8 BU/ml). U 2 z nich doszło do zwiększenia miana w trakcie terapii, co w przypadku jednego pacjenta skutkowało brakiem kontroli krwawienia wtórnego przy zastosowaniu OBI (szczytowy poziom: 72 BU/ml). U jednego pacjenta doszło natomiast do wykształcenia przeciwciał anty-pFVIII *de novo* 5 miesięcy po zakończeniu terapii.

W badaniu Abou-Ismaïl 2019 stwierdzono występowanie przeciwciał anty-pFVIII wykształconych *de novo* u 3 pacjentów, co wpłynęło na spadek odpowiedzi na leczenie opisany jako przedłużony czas aPTT oraz obniżenie aktywności FVIII (pomiar przed kolejną planowaną infuzją) (Tabela 29).

W pozostałych badaniach nie analizowano miana przeciwciał anty-pFVIII.

**Tabela 29.**  
**Immunogenność OBI wśród pacjentów leczonych w badaniu Martin 2016 (badanie RWD)**

Populacja	Ob.	Martin 2016	Ellsworth 2018	Abou-Ismaïl 2019
		n/N (%)	n/N (%)	n/N (%)
<b>Obecność anty-pFVIII na początku badania</b>	<i>baseline</i>	3/4 (75)	9/11 (82)	0/4 (0)
	koniec okresu obserwacji	2/3 <sup>a</sup> (67)	bd	
<b>Anty-pFVIII wykształcone <i>de novo</i></b>	koniec okresu obserwacji	1/1 (100)	bd	3/4 (75) <sup>b</sup>

a) N – liczba pacjentów z obecnością przeciwciał anty-pFVIII w chwili rozpoczęcia badania; b) u jednego pacjenta nie zmierzono miana, zaobserwowano jednak spadek odpowiedzi w trakcie leczenia

### 5.1.3. Opisy i serie przypadków

Odnalezione pojedyncze opisy przypadków, dotyczące zastosowania OBI w leczeniu epizodów krwawienia spowodowanych AHA, spójne są z obserwacjami opisanymi powyżej.

Dawka inicjująca OBI w codziennej praktyce klinicznej często ograniczana jest do 100 U/kg, z uwagi na niefizjologiczną bardzo wysoką aktywność czynnika FVIII obserwowaną wcześniej w badaniu eksperymentalnym (patrz Rozdz. 4.1.3).

W odnalezionych pracach OBI podawany był pacjentom z ciężkimi lub umiarkowanymi krwawieniami, u których w większości przypadków nie udało się osiągnąć hemostazy z wykorzystaniem terapii omijającej, choć w nowszych doniesieniach, OBI wykorzystywany jest coraz częściej jako leczenie I rzutu.

Ze względu na bardzo indywidualny przebieg choroby i odpowiedź na leczenie, ekspozycja na OBI w niektórych przypadkach ograniczała się do podania 1 lub 2 infuzji, podczas gdy w innych leczenie trwało 12–14 dni (pojedyncze przypadki), co ważne nie było to uzależnione od ciężkości/nasilenia krwawienia. W przypadku konieczności dłuższego leczenia częstość podań i/lub kolejne dawki OBI ulegały jednak zredukowaniu.

U niemal wszystkich opisanych w literaturze pacjentów udało się osiągnąć sukces terapeutyczny (86% przypadków, dane z 19 prac), krwawienia wtórne po osiągnięciu sukcesu terapeutycznego wystąpiły w przypadku 6 spośród 10 epizodów, dla których przedstawiono taką informację.

U jednego pacjenta po 24 h zaobserwowano objawy zespołu DIC. Pacjent ten jednak, z powodu chorób współistniejących i historii medycznej należał do grupy podwyższonego ryzyka powikłań zakrzepowo-zatorowych. W trzech przypadkach zaobserwowano także wystąpienie reakcji krzyżowej, co skutkowało brakiem skuteczności terapii (2 pts) lub utratą odpowiedzi na leczenie i krwawieniem wtórnym (1 pts).

U pozostałych przedstawionych pacjentów nie obserwowano AE – w tym zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz wzrostu miana przeciwciał anti-pFVIII, przy czym do tych zagadnień szczegółowo odnieśli się wyłącznie autorzy pojedynczych publikacji. (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
**Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa OBI przedstawione w poszczególnych opisach przypadków**

Badanie	Typ krwawienia	Linia lecz.	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia <sup>a</sup>	Dawka całkowita	Czas ekspozycji	Poziom aktywności FVIII po podaniu OBI	Sukces terapeutyczny	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Al-Shbool 2018 [73] (N=1)</b>	Duży, postępujący krwiak podskórny w obrębie prawego uda	I <sup>b</sup>	15 000 U	nd	bd	bd	bd	nie	nd	bd
<b>Armstrong 2017 [74] (N=2)</b>	Krwawienie do tkanek miękkich kończyny dolnej	bd	200 U/kg	3 dawki rpFVIII: dawka początkowa 200 U/kg oraz dwie dawki 100 U/kg	bd	bd	bd	tak	bd	bd
	Nawracające krwawienie do tkanek miękkich	II	bd	150 U/kg co 3 godziny	bd	bd	bd	tak	bd	
<b>Bader 2018 [75] (N=1)</b>	Spontaniczne krwiaki w obrębie kończyn i czoła oraz skłonność do siniaczenia	I	bd	bd	bd	bd	bd	tak	bd	bd
<b>Constantiner 2017 [76] (N=1)</b>	Spontaniczny krwiak domięśniowy	II	200 U/kg	bd	200 U/kg, następnie 100 U/kg co 8h. Dawkę leku zmniejszono stopniowo do 6 dnia terapii.	6 dni	bd	tak częściowy	bd	bd
<b>Ewins 2017 [77] (N=1)</b>	Rozległe krwawienie w obrębie prawego uda	I	200 U/kg	200 U/kg	bd	bd	5,37 U/ml	tak	tak <sup>d</sup>	bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia lecz.	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia <sup>a</sup>	Dawka całkowita	Czas ekspozycji	Poziom aktywności FVIII po podaniu OBI	Sukces terapeutyczny	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Herma 2019 [78]</b>	ciężka duszność z masywnym obrzękiem szyjki macicy i ciężkim krwawieniem śluzówkowo-skórnym	II	200 U/kg	Nd	200 U/kg co 12h	bd	10%, a następnie ponownie spadło	Nie	nd	Prawdopodobna reakcja krzyżowa
		III	200 U/kg	Bd	200 U/kg co 12h w połączeniu z niską dawką rFVIIa (2 mg co 12h)	bd	bd	Tak	bd	bd
<b>Kaveney 2019 [79] (N=3)</b>	Krwiak na klatce piersiowej, możliwe krwawienie z przełyku	I	100 U/kg	Nd	150	bd	<1%	Nie	nd	Prawdopodobna reakcja krzyżowa
	Wybroczyny lewego łokcia, bez objawów ciasnoty	I	50 U/kg	Dawka efektywna: 150 U/kg, brak pełnych inf. na temat dawkowania	bd	bd	265%	tak	bd	Brak AE
	Hemartozą lewego łokcia, rozproszone wybroczyny, krwiaki łydek	I	25 U/kg	Dawka efektywna: 75 U/kg, brak pełnych inf. na temat dawkowania	bd	bd	394%	tak	bd	Brak AE
<b>Lodigiani 2017 [80] (N=1)</b>	Krwotok domięśniowy z lewej strony klatki piersiowej oraz krwiak okołoczołowy	II	100 U/kg	bd	bd	36–48h <sup>e</sup>	162% <sup>f</sup>	tak	bd	bd
<b>Lozier 2014 [81] (N=1)</b>	Umiarkowane: krwawienie do tkanek miękkich	IV	200 U/kg	100 U/kg w jednej infuzji	300 U/kg	3 dni (2 infuzje)	540 U/dl <sup>f</sup>	tak	nie	Brak inhibitorów pFVIII w 90 dniu po zakończeniu terapii

Badanie	Typ krwawienia	Linia lecz.	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia <sup>a</sup>	Dawka całkowita	Czas ekspozycji	Poziom aktywności FVIII po podaniu OBI	Sukces terapeutyczny	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
Mohnle 2019 [82] (N=1)	Ciężkie krwawienie do żołądka	I	bd	bd	bd	bd	40-60%	tak	tak	Nagły wzrost miana przeciwciał anti-pFVIII, utrata skuteczności leczenia
	Nasilenie objawów klinicznych krwawienia (krwawienie wtórne) oraz krwiak mięśnia dwugłowego uda	I	bd	bd	bd	bd	bd	tak	tak	
Nguyen 2019 [83] (N=1)	Uogólnione siniaki na ciele, sporadyczne krwawienia z dziąseł, krwiomocz oraz krwawienie z nosa	III	100 U/kg	100 U/kg	100 U/kg	Jedna dawka	49% w 24h	tak	bd	Brak reakcji krzyżowej
Owen 2019 [84] (N=1)	Smolisty stolec oraz utrzymująca się od 3 tyg. skłonność do obszernych siniaczeń	II	200 U/kg	–	200 U/kg	<1 dzień	0,06 U/ml	tak	tak	Brak epizodów bólu dławicowego obecnych przy terapii rFVIIa
	Obrzęk i ból w okolicy brzucha z obszernymi siniakami w części bocznej. W obrazie CT duży krwiak w obrębie mięśni brzucha	II	50 U/kg	bd	18 U/kg (1500 U) co 8–12h przez 5 dni	5	0,77 U/ml	tak	tak	Brak epizodów bólu dławicowego obecnych przy terapii rFVIIa
	Ponowne krwawienie do mięśni brzucha	I	1500 U 2 razy dziennie	1500 U co 12 h, następnie redukcja do 1500 U/dobę	bd	bd	bd	tak	tak	Brak epizodów bólu dławicowego obecnych przy terapii rFVIIa.

Badanie	Typ krwawienia	Linia lecz.	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia <sup>a</sup>	Dawka całkowita	Czas ekspozycji	Poziom aktywności FVIII po podaniu OBI	Sukces terapeutyczny	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
Riaz 2015 [85] (N=1)	Krwawienie z przewodu pokarmowego	I	200 U/kg	200 u/kg co 4 godziny przez pierwsze dwa dni, następnie co 8 godzin.	bd	24h <sup>e</sup>	14% <sup>g</sup>	tak	nie	bd
Rivera 2017 [86] (N=1)	Domięśniowe krwawienie w obrębie lewego uda i prawego pośladka, rozległy krwiak w obrębie prawego ramienia i lewego uda oraz podejrzenie krwawienia z dolnego odcinka przewodu pokarmowego	I	12 000 U	bd	4 dawki co 6 h po 12 000 U	<1	335% <sup>h</sup>	tak	bd	–
Shatzel 2017 [87] (N=1)	Krwawienie nadtwardówkowe	II	100 U/kg	bd	bd	14 dni	1,24 u/dl <sup>f</sup>	tak częściowy	nie	bd
	Ciężkie: krwimocz	III	100 U/kg	100 U/kg co 8h	bd	12	118%	tak	nie	
Stemberger 2016 [88] (N=2)	Ciężkie: krwawienie do- i pozaotrzewne, krwotok oskrzeli	II	100 U/kg	50 U/kg co 12h – w kolejnych dobach redukcja dawki	bd	12	139% <sup>f</sup>	tak	Krwawienie domięśniowe (m. lędźwiowy wielki) wymagające transfuzji krwinek czerw.; zagrażające życiu krwawienie z górnego odcinka przewodu pokarmowego (podano 10 U/kg OBI)	W trakcie leczenia nie obserwowano działań niepożądanych (m.in. zdarzeń zakrzepowych, oraz wzrostu miana inh bitorów pFVIII)

Badanie	Typ krwawienia	Linia lecz.	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia <sup>a</sup>	Dawka całkowita	Czas ekspozycji	Poziom aktywności FVIII po podaniu OBI	Sukces terapeutyczny	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Stemberger 2017 [89] (N=1)</b>	Ciężkie krwawienie z przewodu pokarmowego	II	50 U/kg	bd	bd	bd	bd	nie	bd	bd
		IV	100 U/kg	bd	bd	24h <sup>e</sup>	114% <sup>f</sup>	tak	bd	
<b>Vanguru 2018 [90] (N=1)</b>	Zagrażające życiu krwawienie do przewodu pokarmowego	II	200 U/kg	11 dawek co 8 h po 50 U/kg	bd	4 dni	508 U/dl	tak	bd	DIC po 24 h od rozpoczęcie terapii skorygowany 6 jednostkami krioprecypitatu <sup>g</sup> . Nie wykryto inhibitorów pFVIII.
<b>Zanon 2019 [91] (N=3)</b>	Ciężkie krwawienie śródczaszkowe	I	100 U/kg	Pierwsza dawka w bolusie 100 U/kg, następnie 50 U/kg dwa razy dziennie przez 5 dni	Pierwsza dawka w bolusie 100 U/kg, następnie 50 U/kg dwa razy dziennie przez 5 dni	5 dni	bd	tak	bd	bd
	Duże krwiaki śluzówkowo-skórne kończyn	I	100 U/kg	Pierwsza dawka w bolusie 100 U/kg, następnie 50 U/kg dwa razy dziennie przez 2 dni	Pierwsza dawka w bolusie 100 U/kg, następnie 50 U/kg dwa razy dziennie przez 2 dni	2 dni	bd	tak	bd	bd
	Duże krwiaki śluzówkowo-skórne kończyn	I	100 U/kg	Pierwsza dawka w bolusie 100 U/kg, następnie 50 U/kg trzy razy dziennie przez 72h	Pierwsza dawka w bolusie 100 U/kg, następnie 50 U/kg trzy razy dziennie przez 72h	72h	bd	tak	bd	bd

a) z wyłączeniem dawki początkowej; b) pacjentka przyjmowała OBI w połączeniu z rFVIIa (5 mg wielokrotnie w ciągu dnia); c) pacjent z wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych w momencie rozpoczęcia terapii; d) Istniało kliniczne podejrzenie krwawienia ze względu na pogorszenie stanu pacjenta oraz obniżenie Hb; e) Czas ekspozycji do momentu zatrzymania krwawienia; f) pomiar po 20–30 min od infuzji OBI; g) po 24h od podana infuzji poziom aktywności FVIII wyniósł 62%; h) wzrost względem wartości baseline;

## 5.2. Skuteczność i bezpieczeństwo aPCC

### 5.2.1. Kontrola krwawienia

#### Skuteczność hemostatyczna

Skuteczność hemostatyczną aPCC oceniono w 21 badaniach. Skuteczność ocenianą w trakcie pierwszych 24h leczenia stwierdzono u ok. 10% pacjentów populacji z ciężkimi krwawieniami oraz 38% z populacji z krwawieniami umiarkowanymi (dane wyłącznie z badania Sallah 2004). Ogólna skuteczność hemostatyczna u pacjentów z ciężkimi krwawieniami wahała się od 60 do 100%, podczas gdy w przypadku epizodów o umiarkowanym nasileniu wyniosła 100%. Sumarycznie, zastosowanie aPCC w populacji mieszanej pozwala uzyskać oczekiwany efekt terapeutyczny w przypadku 80 do 100% epizodów krwawień (Tabela 31).

Tabela 31.  
Skuteczność hemostatyczna aPCC – badania RWD

Badanie	Skuteczność hemostatyczna n/N krwawień (%)	
	W ciągu 24 h	Ogółem
<b>Populacja z ciężkimi krwawieniami</b>		
FEIBHAC [32]	bd	44/50 (88)
Grunewald 2001 [35]	bd	3/5 (60)
Holme 2005 [36]	bd	6/6 (100)
SACHA [42]	bd	4/4 (100)
Sallah 2004 [43]	2/21 <sup>a</sup> (10)	16/21 <sup>a</sup> (76)
Yap 2013 [49]	bd	10/10 (100)
Zanon 2012 [50]	bd	4/4 (100)
Zanon 2015 [47]	bd	6/6 (100)
<b>Populacja z umiarkowanymi krwawieniami</b>		
Holme 2005 [36]	bd	1/1 (100)
Ogawa 2017 [41]	bd	1/1 <sup>a</sup> (100)
Sallah 2004 [43]	5/13 <sup>a</sup> (38)	13/13 <sup>a</sup> (100)
Zanon 2012 [50]	bd	5/5 (100)
Zanon 2015 [47]	bd	5/5 (100)
<b>Populacja mieszana</b>		
EACH 2 [25, 26]	bd	56/60 (93) <sup>e</sup>
F.A.I.R. [27–30]	bd	97/101 (96) <sup>d</sup>
FEIBA PASS [31]	bd	9/9 (100) <sup>e</sup>
Gavva 2016 [33]	bd	10/10 (100)
Goudemand 2004 [34]	bd	49/55 (89)



Badanie	Skuteczność hemostatyczna n/N krwawień (%)	
	W ciągu 24 h	Ogółem
Holme 2005 [36]	bd	7/7 (100)
Huang 2015 [37]	bd	63/74 (85)
Ivanova 2017 [38, 39]	bd	2/2 (100)
		Ogółem: 17/17 (100)
Mingot-Castellano 2017 [40]	bd	I linia leczenia: 11/11 (100)
		II linia leczenia: 6/6 (100)
SACHA [42]	bd	6/6 (100)
Sallah 2004 [43]	7/34 <sup>a</sup> (21)	29/34 <sup>a</sup> (85)
Schep 2019 [44]	Bd	52/56 (93)
Sottilotta 2016 [48]	Bd	5/5 (100)
St-Louis 2010 [46]	bd	16/19 (84)
Zanon 2012 [50]	bd	9/9 (100)
Zanon 2015 [47]	bd	11/11 (100)

a) n/N pacjentów; b) u jednego pacjenta skuteczność terapii hemostatycznej oceniono jako częściową; c) dane dostępne dla 60/63 pacjentów leczonych aPCC; d) aPCC stosowana była w połączeniu z kwasem traneksamowym w przypadku 39,6% epizodów; u 27% pacjentów po zatrzymaniu pierwszego epizodu rozpoczęło profilaktykę w postaci niskich dawek aPCC; e) 7/10 pacjentów brało udział w badaniu FEIBHAC;

### Krwawienia wtórne

Liczbę krwawień wtórnych po osiągnięciu sukcesu terapeutycznego przy pomocy aPCC raportowano w dwóch badaniach: F.A.I.R. i Zanon 2015. W pierwszym z nich, u 41 pacjentów wystąpiło 29 krwawień wtórnych. W drugim natomiast, w grupie 11 pacjentów raportowano 6 takich epizodów (Tabela 32).

Tabela 32.

Krwawienia wtórne w populacji pacjentów, u których osiągnięto sukces terapeutyczny po zastosowaniu aPCC – badania RWD

Badanie	Populacja		Krwawienie wtórne n/N (%) pts
	N pts	Linia leczenia	
F.A.I.R. [27–30]	41 <sup>a</sup>	≥I	29/41 (71)
Zanon 2015 [51]	11 <sup>a</sup>	I	6/11 (55)

a) nie uwzględniono pacjentów, u których po zatrzymaniu pierwotnego krwawienia rozpoczęło profilaktykę aPCC w niskich dawkach.

### Całkowita dawka, liczba infuzji oraz częstotliwość dawkowania konieczne do zatrzymania krwawienia

Schemat dawkowania we wszystkich włączonych badaniach ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta. Medianę liczby infuzji przypadającą na jednego pacjenta podano w 11 z nich i wahała się ona od 3 do 15. Dawkę całkowitą potrzebną do zatrzymania krwawienia raportowano natomiast

w 8 badaniach. Jej mediana mieściła się w przedziale 15 500–48 000 U lub 479–620 U/kg, w zależności od sposobu raportowania danych.

Zalecana częstotliwość dawkowania aPCC to 12 godzin. Osiem włączonych badań raportowało częstotliwość dawkowania, przy czym mediana wynosiła 12 godzin tylko w badaniach EACH 2 i F.A.I.R. W pozostałych badaniach aPCC podawano częściej tj. co 8h, zaś wyłącznie w nielicznych przypadkach interwał ten wynosił  $\geq 24$ h. Mediana czasu ekspozycji na interwencję wahała się między 2 a 16 dni.

Zastosowany schemat dawkowania (dawka, częstotliwość, czas trwania terapii) nie był bezpośrednio zależny od nasilenia krwawienia.

Szczegółowe wyniki badań zaprezentowano w tabeli poniżej (Tabela 33).

Tabela 33.  
Ekspozycja na aPCC – badania RWD

Badanie	Linia leczenia	Dawka całkowita [U]	Pojedyncza dawka [U/kg]	Częstotliwość dawkowania [h]	Czas ekspozycji [dni]	Całkowita liczba infuzji na pacjenta	
<b>Populacja z ciężkimi krwawieniami</b>							
FEIBHAC [32] (N=34) <sup>a</sup>	Mediana [IQR]	I/II	bd	75,4 (7,7) <sup>be</sup>	8–24 <sup>c</sup>	4,0 [2,2–8,0]	7,5 [3,0–11,8]
Grunewald 2001 [35] (N=5)	Mediana	I	bd	50	8–24	bd	bd
Sallah 2004 [43] (N=21)	Mediana [zakres]	I	bd	Bd	bd	bd	10 [7–14]
Zanon 2012 [50] (N=4)	Mediana [zakres]	bd	bd	200 [160–200] U/kg/dzień	bd	12,5 [7–19]	bd
Zanon 2015 [51] (N=6)	Mediana (IQR)	I	bd	205,0 (7,1) U/kg/dzień	bd	4,2 (1,9)	bd
<b>Populacja z łagodnymi krwawieniami</b>							
Zanon 2015 [51] (N=5)	Mediana [IQR]	I	bd	64,0 (40,4) U/kg/dzień	bd	2,0 (1,2)	bd
<b>Populacja z umiarkowanymi krwawieniami</b>							
Sallah 2004 [43] (N=13)	Mediana [zakres]	I	bd	bd	bd	bd	6 [4–10]
<b>Populacja z łagodnymi/umiarkowanymi krwawieniami</b>							
Zanon 2012 [50] (N=4)	Mediana [zakres]	bd	bd	67 [30–120] U/kg/dzień	bd	16 [8–19]	bd
<b>Populacja mieszana</b>							
EACH 2 [25, 26] (n=63)	Mediana [IQR]	I	30 000 [12 000–56 000]	66,7 [52,6–82,2] <sup>b</sup>	12 [12-12]	bd	8 [3–15]
F.A.I.R. [27–30] (N=56)	Mediana [IQR]	≥I <sup>d</sup>	bd	72,6 (26,6) <sup>e</sup>	12 [0–84]	8 [1–48]	9 [1–104]
FEIBA PASS [31] (N=10) <sup>f</sup>	Średnia [zakres]	bd	bd	73,3 [54,9–83,3] <sup>g</sup>	bd	bd	bd
Gavva 2016 [33] (n=10) <sup>h</sup>	Mediana [zakres]	I	bd	bd	bd	bd	8 [2–16]

Badanie		Linia leczenia	Dawka całkowita [U]	Pojedyncza dawka [U/kg]	Częstotliwość dawkowania [h]	Czas ekspozycji [dni]	Całkowita liczba infuzji na pacjenta
<b>Goudemand 2004 [34] (N = 19)</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	≥I	bd	68 [35–80] <sup>i</sup>	[8–24]	3,5 [1–17]	5,5 [1–40]
<b>Holme 2005 [36] (N=5)</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	bd	16 000 [6 300–53 000]	bd	8	bd	3 (1–15)
<b>Ivanova 2017 [38, 39] (N=2)</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	I	33 500 [23000–43000]	43 [32–54] <sup>b</sup>	bd	bd	bd
<b>Mingot-Castellano 2017 [40] (N=17)<sup>h</sup></b>	<b>Mediana [IQR]</b>	I/II	48 000 [32 000–68 000]	54,4 (12,9) <sup>be</sup>	8 [8–12]	5,5 [3,5–10,5]	15 [7,5–21]
<b>SACHA [42] (N=6)</b>	<b>Średnia (SD) [zakres]</b>	I	620 (433) [136–1250] U/kg	bd	bd	12,8 (12,3) [1–32]	bd
		≥II <sup>j</sup>	10 000 U	bd	bd	1,4 [1–3]	bd
<b>Sallah 2004 [43] (N=34)</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	I	bd	75 [75–100]	[8–12]	bd	8,5 [4–14]
<b>Smejkal 2010 [45] (N=12)<sup>h</sup></b>	<b>Mediana</b>	bd	15 500	bd	bd	bd	4
<b>St-Louis 2010 [46] (N=19)</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	I	bd	bd	bd	bd	12 [1–28]
<b>Yap 2013 [49] (N=12)</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	bd	bd	69 [39–167] U/kg/dzień <sup>b</sup>	bd	6,5 [0–20]	Bd
<b>Zanon 2012 [50] (N=7)</b>	<b>Średnia (SD) [zakres]</b>	I	78 500 (55 321) [21 000–158 000]	124 (70) [30–200] U/kg/dzień	bd	13 (5) [7–19]	Bd
<b>Zanon 2015 [51] (N=11)</b>	<b>Średnia (SD)</b>	I	479 (335,1) U/kg	bd	bd	bd	Bd

a) u 1 pacjenta zastosowano aPCC w profilaktyce okołozabiegowej; b) dawka inicjująca; c) początkowa częstotliwość dawkowania; d) I linia leczenia, w przypadku 82,2% epizodów; e) średnia (SD); f) 7/10 pacjentów brało udział w badaniu FEIBHAC; g) Dane dla 9 pacjentów. Jeden pacjent otrzymał aPCC błędnie zarejestrowane jako profilaktyka w dawce 76,9U/kg; i) Średnia [zakres]; h) liczba krwawień; j) dotyczy 8 epizodów krwawienia (krwawienie wtórne, które wystąpiło w ciągu 1 roku); N pts nieznanne.

## 5.2.2. Bezpieczeństwo aPCC

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem w trakcie terapii aPCC raportowano w 5 badaniach. W trzech z nich nie zaobserwowano takich zdarzeń, podczas gdy w badaniach Goudemand 2004 i FEIBA PASS wystąpiły one u kolejno 5 i 70% pacjentów. Zdarzenia niepożądane związane z terapią (raportowane w 3 badaniach) występowały natomiast u 0–20% leczonych – przy czym w obu przypadkach, ze względu na wielkość analizowanych prób, uprawnione jest stwierdzenie, że wystąpienie AE obserwowano wyłącznie u pojedynczych pacjentów.

Autorzy 10 badań zwrócili szczególną uwagę na ryzyko zdarzeń zakrzepowych w trakcie terapii aPCC. Problem ten dotyczył niewielkiej liczby leczonych. U pacjentów raportowano głównie wzrost markerów zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), natomiast dużo rzadziej przypadki zakrzepicy żył głębokich.

U kilku pacjentów po podaniu aPCC opisano reakcje nadwrażliwości.

Przypadki zgonów związanych z krwawieniem raportowano u 0–20% pacjentów (na podstawie 5 badań).

Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa przedstawia tabela poniżej (Tabela 34).

**Tabela 34.**  
Bezpieczeństwo aPCC w badaniach RWD

Badanie	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>	
FEIBA PASS [31] <sup>c</sup>	7/10 (70) <sup>a</sup>
Goudemand 2004 [34]	1/19 (5) <sup>b</sup>
Holme 2005 [36]	0/5 (0)
Mingot-Castellano 2017 [40]	0/10 (0)
Zanon 2012 [50]	0/7 (0)
<b>AE związane z leczeniem</b>	
FEIBHAC [32]	5/34 (15)
FEIBA PASS [31] <sup>c</sup>	2/10 (20) <sup>a</sup>
Holme 2005 [36]	0/5 (0)
<b>SAE ogółem</b>	
FEIBA PASS [31] <sup>c</sup>	7/10 (70) <sup>a</sup>
Holme 2005 [36]	0/5 (0)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	
FEIBHAC [32]	4/34 (12)
FEIBA PASS [31] <sup>c</sup>	1/9 (11)
Goudemand 2004 [34]	0/19 (0)

Badanie	n/N (%)
Holme 2005 [36]	0/5 (0)
<b>Zdarzenia zakrzepowe</b>	
EACH2 [25, 26]	3/63 (5)
F.A.I.R. [27–30]	0/56 (0)
FEIBHAC [32]	4/34 (12) <sup>d</sup>
FEIBA PASS [31] <sup>c</sup>	0/9 (0)
Gavva 2016 [33]	0/10 <sup>d</sup> (0)
Grunewald 2001 [35]	1/5 (20)
Holme 2005 [36]	0/5 (0)
Ivanova 2017 [38, 39]	0/2 (0)
Mingot-Castellano 2017 [40]	0/10 (0)
SACHA [42]	0/6 (0)
St-Louis 2010 [46]	1/19 (5)
Zanon 2015 [51]	0/11 (0)
<b>Reakcje alergiczne</b>	
Sallah 2004 [43]	6/34 (18)
<b>Zgon spowodowany krwawieniem</b>	
EACH2 [25, 26]	3/63 (5)
F.A.I.R. [27–30]	1/56 (2)
FEIBA PASS [31] <sup>c</sup>	0/9 (0)
Grunewald 2001 [35]	1/5 (20)
Sallah 2004 [43]	3/34 (9)
<b>Zgon</b>	
EACH2 [25, 26]	12/63 (19)
F.A.I.R. [27–30]	8/56 (14) <sup>f</sup>
FEIBHAC [32]	6/34 (18)
FEIBA PASS [31] <sup>c</sup>	2/10 (20) <sup>a</sup>
Goudemand 2004 [34]	0/19 (0)
Holme 2005 [36]	0/5 (0)
Mingot-Castellano 2017 [40]	1/10 (10)
St-Louis 2010 [46]	2/19 (11)
Zanon 2015 [51]	0/11 (0)

a) w tym jedna terapia sekwencyjna, zdarzenia zakwalifikowane jako inne niż SAE; b) u 95% uznano tolerancję na aPCC jako znakomitą lub dobrą; nie odnotowano poważnych zdarzeń niepożądanych c) 7/10 pacjentów brało udział w badaniu FEIBHAC; d) zdarzenie raportowane jako SAE; e) N–liczba leczonych zdarzeń; f) zgony raportowane w okresie przyjmowania terapii aPCC; w czasie trwania okresu obserwacji zareportowano 9/40 (23%) zgonów (dane dostępne dla części pacjentów).

### 5.2.3. Opis przypadków dla aPCC

Odnalezione pojedyncze opisy przypadków dotyczące zastosowania aPCC w leczeniu epizodów krwawienia spowodowanych AHA spójne są z obserwacjami opisanymi powyżej.

Skuteczność terapii, na podstawie 27 zgromadzonych prac, stwierdzono w 83% opisywanych przypadków krwawień. Krwawienia wtórne po uzyskaniu hemostazy wystąpiły u około 32% pacjentów, dla których ten punkt końcowy był oceniany.

Wśród opisywanych przypadków, zareportowano 3 zgony, z czego 1 związany był z krwawieniem. Nie stwierdzono wystąpienia działań niepożądanych w tym zdarzeń zakrzepowych. U jednego z pacjentów podejrzewano wystąpienie zatorowości płucnej, nie zostało to jednak potwierdzone echokardiografią.

Ze względu na konieczność prowadzenia zindywidualizowanej terapii aPCC, pomiędzy pracami znacząco różniły się szczegóły dotyczące dawkowania. Długość terapii wahała się od 1 do 20 dni, przy czym najczęściej wartość ta oscylowała w granicach 2-5 dni.

Szczegółowe wyniki analizowanych przypadków przedstawia tabela poniżej (Tabela 35).

**Tabela 35.**  
**Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa aPCC przedstawione w poszczególnych opisach przypadków**

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Aguirre-Valencia 2018 [92] (N=1)</b>	Spontaniczne, postępujące zasinienia w obrębie kończyn	I	50 U/kg	bd	10 dawek po 50 U/kg	5	nie	tak	Bd
<b>Al-Banaa 2019 [93] (N=1)</b>	Znaczny krwiak lewej kończyny górnej, pachwiny i piersi z objawową anemią	I	50 U/kg	bd	50 U/kg co 12h przez 14 dni	14	tak	bd	Bd
<b>Begue 2010 [94] (N=1)</b>	Spontaniczne krwawienie do przestrzeni przygardłowej, zespół ciasnoty w obrębie prawego nadgarstka w związku z zaburzeniami hemodynamicznymi	I	100 U/kg	nd	7 dawek po 100 U/kg	bd	nie	nd	Zgon niezwiązany z interwencją
<b>Ceglarek 2015 [95] (N=1)</b>	Ciężkie krwawienie w okolicy kończyn górnych i dolnych	I	50 U/kg <sup>a</sup>	50 U/kg <sup>a</sup> co 12h przez 3 dni	50 U/kg <sup>a</sup> co 12h przez 3 dni	3	tak	bd	Bd
<b>Czempik 2018 [96] (N=1)</b>	Utrzymujące się krwawienie w obrębie jamy brzusznej	II <sup>b</sup>	100 U/kg	100 U/kg dwa razy dziennie przez 10 dni	bd	bd (10 dni w dawce maksymalnej)	tak	bd	Bd
<b>Davey 2018 [97] (N=1)</b>	Krwawienie poporodowe	II	bd	bd	40 000 U	11 dni	tak	nie	Bd
<b>Dunkley 2009 [98] (N=1)</b>	Krwawienie z rany operacyjnej	II	100U/kg	nd	100 U/kg	<1	tak częściowy	nd	Bd
<b>Dutka 2015 [99] (N=1)</b>	Rozległe krwawienia podskórne i błon śluzowych; krwiak szyi	II	bd	150 jm./kg/dobę do zatrzymania krwawienia (7dni)	150 jm./kg/dobę do zatrzymania krwawienia (7dni)	7	tak	tak <sup>c</sup>	Bd
<b>Eckel 2004 [100] (N=1)</b>	Krwawienie pooperacyjne	I	40 U/kg (3000 U)	38 dawek po 3000 U przez 18 dni	38 dawek po 3000 U przez 18 dni	18	tak	bd	Podejrzenie wystąpienia zatorowości płucnej niepotwierdzone echokardiografią



Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Gamba 2010 [101]<sup>a</sup> (N=3)</b>	Krwiak przestrzeni zaotrzewnowej i pośladowy	I	80 U/kg	bd	Dawka początkowa podawana dwa razy dziennie przez 7 dni	7	tak	nie	Brak późniejszych zdarzeń zakrzepowych
	Duży, pourazowy krwiak nogi	I	70 U/kg	bd	Dawka początkowa podawana dwa razy dziennie przez 5 dni	5	tak	nie	
	Duży, pourazowy krwiak uda	I	80 U/kg	bd	Dawka początkowa podawana dwa razy dziennie przez 3 dni	3	tak	nie	
<b>Gupta 2007 [102] (N=1)</b>	Postępujący krwiak podskórny w jamie ustnej i w okolicy podżuchwowej	II	1488 U	bd	1488 U co 12 h przez 3 dni	3	tak	nie	Bd
<b>Imashuku 2012 [103] (N=1)</b>	Obszerne krwawienie do tkanek miękkich w obrębie lewego przedramienia i prawej nogi oraz wybroczyny w obrębie prawego ramienia i lewej nogi	I	3000 U	bd	2 dawki po 3000 U oraz 10 dawek po 5000 U	6	tak	tak	Bd
<b>Kapelko-Słowik 2013 [104] (N=1)</b>	Krwawienie do tkanek miękkich, mięśni oraz krwawienie śluzówkowe	I	50 U/kg	Nd	50 U/kg co 12 h przez 10 dni	10 <sup>e</sup>	nie	nd	Zgon z objawami krwawienia do centralnego systemu nerwowego 2 miesiące po zaprzestaniu leczenia
<b>Lak 2010 [105] (N=1)</b>	Ciężki krwotok miesięczkowy i krwiomocz	I	50 U/kg	–	Po 12 godzinach od dawki początkowej, ta sama dawka powtarzana była co 12 godzin przez 2 dni, następnie raz dziennie przez 2 dni.	4	tak	nie	Bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Mauro 2019 [106] (N=2)</b>	Rozległe wybroczyny skórne kończyn górnych i dolnych, krwiak szyi i bóle stawów	I	70 U/kg	bd	70 U/kg co 12h przez 4 dn, następnie 66 U/kg codziennie przez kolejne 9 dni oraz 44 U/kg co drugi dzień przez kolejne 18 dni	5 tyg.	tak	nie	Brak późniejszych zdarzeń zakrzepowych
	Duży krwiak prawej kończyny górnej	I	100 U/kg	bd	100 U/kg co 6h przez 5 dni	5	tak	nie	Zgon niezwiązany z interwencją, 42 mies. po zakończeniu leczenia
<b>Meiklejohn 2001 [107] (N=1)</b>	Duży krwiak w obrębie lewej ręki, siniaki w okolicach szyi, policzków, oczodołów	I	75 U/kg (6000 U)	bd	450 U/kg	4	tak	tak	Bd
	Zasinienia powierzchniowe oraz masywny krwiak w obrębie mięśni brzucha	I	75 U/kg (6000 U)	bd	650 U/kg	bd	tak	nie	Bd
<b>Nguyen 2019 [83] (N=1)</b>	Uogólnione siniaki na ciele, sporadyczne krwawienia z dziąseł, krwimocz oraz krwawienie z nosa	II	75 U/kg	nd	75 U/kg 2-3 razy dziennie przez 2 dni	2 dni	nie	nd	Bd
<b>Onishi 2013 [108] (N=1)</b>	Krwawienie pooperacyjne w obrębie jamy brzusznej	I	50 U/kg	8000 U przez 3 dni	8000 U przez 3 dni	3	tak	tak	Bd
<b>Patel 2014 [109] (N=1)</b>	Krwawienie do mięśni prawego uda	I	50 U/kg	30 000 U	30 000 U	5	tak	tak	Brak działań niepożądanych związanych z interwencją
<b>Rodegheiro 1982 [110] (N=1)</b>	Rozległy krwiak mięśnia w okolicach lewej strony ściany klatki piersiowej	I	60 U/kg	7 dawek po 60 U/kg co 8 h	7 dawek po 60 U/kg co 8 h	2	tak	bd	Bd
<b>Saito 2018 [111] (N=1)</b>	Wtórne krwawienie do mięśnia pośladkowego	II <sup>f</sup>	60 U/kg	bd	18 000 U (6 dawek po 60 U/kg)	3	tak	nie	Bd
<b>Sokołowska 2011 [112] (N=1)</b>	Liczne krwiaki podskórne w obrębie kończyn i barku	I	50 U/kg	bd	50 U/kg pierwszego dnia, następnie 50 U/kg (3000 U) co 12h, w sumie przez 16 dni	16	tak	nie	Bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Vanguru 2018 [90] (N=1)</b>	Zagrażające życiu krwawienie do przewodu pokarmowego	I	bd	nd	200 U/kg dziennie (w 3 dawkach) przez 10 dni	10	nie	nd	Bd
<b>Wrobel 2016 [113] (N=1)</b>	Pooperacyjne krwiaki mięśni głębokich ramion oraz nóg	II	80 U/kg	80 U/kg co 12 h przez 4 dni	80 U/kg co 12 h przez 4 dni 80 U/kg co 24 h przez 8 dni	12	tak	bd	Bd
<b>Yamaguchi 2018 [114] (N=1)</b>	Krwawienie do mięśnia pośladkowego	I	100 U/kg	3 dawki po 100 U/kg	3 dawki po 100 U/kg	bd	tak	tak	Bd
<b>Zawilska 2016 [115] (N=1)</b>	Liczne drobne krwawienia pooperacyjne oraz krwiak w obrębie szyi i klatki piersiowej.	I	100 U/kg	bd	140 000 U (100U/kg co 12h)	bd	tak	nie	Bd
<b>Zdziarska 2015 [116] (N=1)</b>	Narastający krwiak podudzia	I	81 U/kg	–	Dawka początkowa + 68 U/kg co 12 godzin przez 5 dni + 68 U/kg do domu	5	tak	nie	Bd

a) w oryginalnym tekście najprawdopodobniej pominięto jednostkę 1/kg; b) uprzednio, w związku z zabiegiem związanym z krwawieniem pacjent otrzymał rFVIIa (1 dawkę przed i po) oraz kwas traneksamowy (1 dawka przed); c) w wywiadzie ustalono, że pacjent zaprzestał leczenia; d) brak spójności danych z Gamba 2011–e) pacjent po 10 dniach terapii aPCC zaprzestał leczenia i opuścił klinikę; f) pierwotne i uprzednio występujące epizody krwawienia leczono za pomocą rFVIIa, z powodu braku możliwości utrzymania hemostazy zdecydowano się na zastosowanie aPCC;

## 5.3. Skuteczność i bezpieczeństwo rFVIIa

### 5.3.1. Kontrola krwawienia

#### Skuteczność hemostatyczna

Skuteczność hemostatyczną leczenia rFVIIa w populacji z ciężkimi krwawieniami oceniano w 9 badaniach. Została ona osiągnięta w przypadku 64–100% ciężkich krwawień, tylko w jednym doniesieniu terapia ta okazała się całkowicie nieskuteczna (pojedynczy przypadek). Punkt końcowy jakim jest osiągnięcie skuteczności hemostatycznej w ciągu 24h od podania pierwszej dawki raportowano w 2 badaniach. W przypadku pierwszego z nich (Ivanova 2017), skuteczności hemostatycznej w ciągu pierwszych 24h nie osiągnięto. W badaniu Saito 2016 natomiast, skuteczność hemostatyczną w ciągu 24h od podania pierwszej dawki zaobserwowano w przypadku 1 epizodu ciężkiego krwawienia, co stanowi 25% ocenianej populacji.

Skuteczność hemostatyczną w populacji mieszanej po zastosowaniu rFVIIa osiągnięto w przypadku 81–100% krwawień (22 badania obserwacyjne). Niższe wartości raportowano jedynie w pracach Zhang 2015 (58%), przy czym pacjenci przyjmowali dawki niższe niż zalecane, Kelkar 2017 (60%) oraz CARE (60%, w przypadku III linii leczenia).

Tabela 36.  
Skuteczność hemostatyczna rFVIIa – badania RWD

Badanie	Skuteczność hemostatyczna n/N krwawień (%)	
	W ciągu 24 h	Ogółem
<b>Populacja z ciężkimi krwawieniami</b>		
ACQUI-7 [52–54]	Bd	21/24 (88)
Holme 2005 [36]	Bd	1/1 (100) <sup>a</sup>
Ivanova 2017 [38, 39]	0/1 (0)	0/1 (0)
Kyriakou 2002 [64]	Bd	1/1 (100)
Ng 2006 [65]	Bd	4/5 (80) <sup>a</sup>
Ogawa 2017 [41]	Bd	13/13 <sup>ab</sup> (100)
SACHA [42]	Bd	7/11 (64) <sup>c</sup>
Saito 2016 [67]	1/4 (25)	3/4 (75)
Scharf 2011 [68]	Bd	13/16 (81)
<b>Populacja z umiarkowanymi krwawieniami</b>		
Ogawa 2017 [41]	Bd	1/1 (100) <sup>a</sup>
Qi 2014 [66]	0/1 (0)	1/1 (100)
<b>Populacja mieszana</b>		
ACQUI-7 [52–54]	Bd	24/27 (89) <sup>a</sup>
Amano 2017 [55, 56]	≥155/302 (≥51) <sup>d</sup>	275/302 (91)

Badanie	Skuteczność hemostatyczna n/N krwawień (%)	
	W ciągu 24 h	Ogółem
<b>Baudo 2004 [57]</b>	14/20 (70)	18/20 (90) <sup>e</sup>
<b>CARE [58]</b>	Bd	Ogółem: 9/11 (82)
	Bd	II linia leczenia: 6/6 (100)
	Bd	III linia leczenia: 3/5 (60)
<b>Chai-Adisaksopha 2014 [59]</b>	Bd	I linia leczenia: 2/2 (100) <sup>a</sup>
	Bd	II linia leczenia: 2/2 (100) <sup>a</sup>
<b>Daughety 2017 [20]</b>	Bd	6/6 (100)
<b>EACH 2 [25, 26]</b>	Bd	145/159 (91) <sup>a</sup>
<b>GADEAS [60]</b>	Bd	10/11 (91) <sup>a</sup>
<b>Gavva 2016 [33]</b>	Bd	1/1 (100) <sup>a</sup>
<b>HTRS [61, 62]</b>		Ogółem: 118/139 <sup>i</sup> (85)
	Bd	I linia leczenia: 110/127 (87)
		II linia leczenia: 8/12 (67)
<b>Huang 2015 [37]</b>	Bd	124/138 (90)
<b>Kanagasabapathy 2009 [63]</b>	Bd	4/4 (100)
<b>Kelkar 2017 [22]</b>	Bd	3/5 (60)
<b>Ogawa 2017 [41]</b>	Bd	14/14 <sup>ab</sup> (100)
<b>SACHA<sup>i</sup> [42]</b>	Bd	22/27 (81) <sup>a</sup>
<b>Scharf 2011 [68]</b>	Bd	32/35 (91)
<b>Schep 2019 [44]</b>	Bd	56/69 (81)
<b>Sottilotta 2018 [10]</b>	Bd	8/8 (100)
<b>Smejkal 2010 [45]</b>	Bd	2/2 (100)
<b>Stankovikij 2014 [69, 70]</b>	Bd	2/2 (100)
<b>Sumner 2007 [4]</b>	Bd	50/56 (89) <sup>k</sup>
<b>Zhang 2015 [71]</b>	Bd	7/12 (58) <sup>a</sup>

a) n–liczba skutecznie zatrzymanych krwawień, N–liczba pacjentów; b) u jednego pacjenta skuteczność terapii hemostatycznej oceniono jako częściową c) dane po 1 miesiącu; d) skuteczność terapii stwierdzona w ciągu 12 h terapii; e) po 48 h; f) pacjenci u których skutecznie zatrzymano krwawienie/ Liczba wszystkich pacjentów; g) jeden pacjent przyjmował rFVIIa profilaktycznie przed zabiegiem h) liczba skutecznie zatrzymanych krwawień/ liczba wszystkich krwawień; i) w przypadku 50 epizodów krwawień zastosowano dodatkową terapię hemostatyczną, w tym w 17 aPCC, danych szczegółowych nie raportowano; j) wyniki skuteczności hemostatycznej przedstawiono dla 27 pacjentów, utrata jednego pacjenta po 13 dniach terapii (zgon z powodu sepsy); k) dane dla krwawień niezwiązanych z zabiegiem operacyjnym.

W badaniu Amano 2017 przeprowadzono analizę w warstwach. Wykazała ona, iż terapia była skuteczniejsza u pacjentów, którzy otrzymali dawkę początkową  $\geq 90$   $\mu\text{g}/\text{kg}$ , w porównaniu z grupą pacjentów, którzy otrzymali dawkę niższą ( $p = 0,001$ ). Dodatkowo, odpowiedź hemostatyczną uzyskano u nieznacznie wyższego odsetka pacjentów, u których dawki leku podawano z częstotliwością  $\leq 3\text{h}$ , w porównaniu do pacjentów, u których lek podawano rzadziej, obserwowana różnica nie osiągnęła jednak poziomu istotności statystycznej ( $p = 0,136$ ).

**Tabela 37.**  
**Skuteczność hemostatyczna rFVIIa w zależności od wielkości dawki inicjującej i interwału pomiędzy dawkami [55]**

Cecha	Wartości porównywane	OR [95%CI]	p
<b>Dawka początkowa</b>	≥90 µg/kg vs <90 µg/kg	2,3 [1,4; 3,9]	0,001
<b>Interwał</b>	≤3 h vs >3 h	1,5 [0,9; 2,6]	0,136

OR dla współczynnika odpowiedzi na leczenie ( $response\ rate = (markedly\ effective + effective) / total$ ); Uwzględniono 300 epizodów krwawień, dla których wystarczające informacje były dostępne.

**Całkowita dawka, liczba infuzji oraz częstotliwość dawkowania konieczne do zatrzymania krwawienia**

Schemat dawkowania we wszystkich włączonych badaniach ustalano indywidualnie dla każdego pacjenta, przy czym zalecana dawka to 90 µg/kg podawana co 2–3 godziny do momentu uzyskania hemostazy. W większości włączonych badań, w których wartości te raportowano, stosowano interwencję w dawce i częstotliwości zbliżonej do zalecanej. Jedynie w badaniu Zhang 2015 średnia dawka wyniosła 40 µg/kg i podawana była ona początkowo średnio co 10 h.

U pacjentów z ciężkimi krwawieniami podano 3–84 infuzji rFVIIa. Czas ekspozycji raportowano tylko w jednym badaniu, który wyniósł 14 dni. W populacji mieszanej mediana całkowitej liczby infuzji mieściła się w zakresie 3–15, a podawane były one przez okres 1–6 dni.

Szczegółowe wyniki dotyczące ekspozycji pacjentów na rFVIIa do momentu zatrzymania krwawienia przedstawiono poniżej (Tabela 38).

Tabela 38.  
Ekspozycja na rFVIIa – badania RWD

Badanie	Linia leczenia	Dawka całkowita [µg/kg]	Pojedyncza dawka [µg/kg]	Częstotliwość dawkowania [h]	Czas ekspozycji [dni]	Całkowita liczba infuzji na pacjenta	
<b>Populacja z ciężkimi krwawieniami</b>							
ACQUI-7 [52–54]	Mediana [IQR]	I 1 doba: 189 [97–300] 2 doba: 255 [132–333] 3 doba: 295 [162–364] 4 doba: 200 [178–423] 5 doba: 257 [171–507]	bd	Bd	bd	bd	
Holme 2005 [36] (N=1)	Wartość [zakres]	bd	1440 µg	90	[2–3]	bd	3
Kyriakou 2002 [64] (N=1)	Wartość	bd	80 co 4 h przez 2 tygodnie	80	4	14	84
Ng 2006 [65] (N=5)	Mediana [zakres]	I	bd	[60–90] <sup>a</sup>	Bd	bd	3 [3–11]
Saito [67] 2016 (N=4)	Mediana [zakres]	I	127,9 [20–265] mg	bd	Bd	bd	bd
Scharf 2011 [68] (N=16)	[zakres]	bd	bd	[90–120]	[2–3]	bd	bd
<b>Populacja z umiarkowanymi krwawieniami</b>							
Qi 2014 [66] N=1	Wartość	I	bd	92,31	2	<1	2
<b>Populacja mieszana</b>							
ACQUI-7 [52–54] (N=27)	Mediana [IQR]	I	0,9 [0,48–1,79] mg/kg	90,5 [83,2–100,0] <sup>b</sup>	Bd	4,0 [2–11]	12,0 [5–21]
Amano 2017 [55, 56] (N=98)	Mediana [IQR]	I	bd	93,2 [84,1–106,7]	3,0 (4,6) <sup>c</sup>	2,0 [1,0–3,0] <sup>d</sup>	3,0 [2–9] <sup>e</sup>
Baudo 2004 [57] (N=15)	Lek podawany w bolusie (N=8) Mediana [zakres]	I <sup>f</sup>	309 [46–1568]	Dawka początkowa: 90 [46–118] Kolejne dawki: 90 [46–90]	2–6	2,75 [0–8]	10 [1–60]
	Lek podawany w ciągłym wlewie (N=7) Mediana [zakres]	I <sup>b</sup>	474,5 [266–530]	Dawka początkowa: 98 [72–124] Kolejne dawki 95 [15–30 mg/kg/h]	Nd	4 [1,5–15]	nd
CARE [58] (N=11)	Mediana [IQR]	II/III	3,5 [3-7,25] mg	bd	4 [2-6]	bd	1 [1-3]

Badanie	Linia leczenia	Dawka całkowita [µg/kg]	Pojedyncza dawka [µg/kg]	Częstotliwość dawkowania [h]	Czas ekspozycji [dni]	Całkowita liczba infuzji na pacjenta	
<b>EACH2 [25] (N=174)</b>	<b>Mediana [IQR]</b>	I	84 [24–216] mg	90 [84,7–102,9]	3 [2–6] <sup>g</sup>	bd	12 [3–35]
<b>GADEAS [60] (N=11)</b>	<b>Wartość/średnia [zakres]</b>	bd	Bd	90	[2–3]	bd	15 [1–22]
<b>HTRS [61, 62] (N=68)<sup>h</sup></b>	<b>Mediana [IQR]</b>	I i II	333,5 [165,8–1382,9]	90 [87,8–98,7]	Bd	1 [0–2,8]	3 [2–14]
		I	300 [118,7–1345,3]	90 [87,6–98,7]	Bd	1 [0–2,5]	3 [1–13,5]
		II	576,9 [275,3–3430,0]	90 [90,0–97,0]	Bd	1,5 [0,8–4,1]	7 [3,5–25]
<b>Ivanova 2017 [38, 39]</b>	<b>Wartość</b>	I	Bd	90 <sup>b</sup>	bd	bd	bd
<b>Kanagasabapathy 2009 [63] (N=4)</b>	<b>Mediana [zakres]</b>	bd	Bd	[50-90]	[2-24]	2	4 [2-33]
<b>SACHA [42] (N=28)<sup>i</sup></b>	<b>Średnia (SD) [zakres]</b>	bd	0,8 (0,8) [0,01–3,0] mg/kg	bd	bd	4,7 (5,9) [2–33]	bd
		≥II <sup>j</sup>	1,9 mg/kg	bd	bd	5 [1–18]	bd
<b>Sottilotta 2018 [10]</b>	<b>Wartość</b>	I	bd	90	2–3	bd	bd
<b>Smejkal 2010 [45] (N=2)</b>	<b>Średnia</b>	bd	37,2 mg	bd	bd	bd	5
<b>Sumner 2007 [4]<sup>k</sup></b>	<b>Średnia [zakres]</b>	≥I	bd	88,3 [65,6–124,9]	bd	6,1 [1–33]	bd
<b>Zhang 2015 [71] (N=12)</b>	<b>Średnia [zakres]</b>	bd	22 [8–30] mg	40 [25–55] <sup>b</sup>	10 [8–12] <sup>g</sup>	bd	5,5 [3–12]

N–liczba pacjentów; a) dane dla wszystkich pacjentów leczonych rFVIIa (N=6 w tym 1 pacjent, u którego zastosowano równolegle inny lek hemostatyczny) b) Dawka początkowa; c) mediana (średnia); odstęp pomiędzy 1. a 2. dawką d) maksymalna liczba dawek: 315 e) maksymalna długość terapii: 45 dni; f) I linia terapii: 19 krwawień; II linia terapii: 1/20 krwawień; g) początkowa częstotliwość dawkowania; h) w przypadku 50 epizodów krwawień zastosowano dodatkową terapię hemostatyczną, w tym w 17 aPCC, danych nie raportowano; i) wyniki skuteczności hemostatycznej przedstawiono dla 27 pacjentów, utrata jednego pacjenta po 13 dniach terapii (zgon z powodu sepsy); j) dotyczy 19 epizodów krwawienia (krwawienie wtórne w ciągu 1 roku); k) dane dla krwawień nie związanych z zabiegiem operacyjnym; utrata jednego pacjenta po 13 dniach terapii (zgon z powodu sepsy); g) dawka początkowa



### 5.3.2. Bezpieczeństwo rFVIIa

Wystąpienie zdarzeń niepożądanych w trakcie terapii rFVIIa raportowano w 6 badaniach. W 4 z nich nie zaobserwowano takich zdarzeń, podczas gdy w badaniach Amano 2017 i Sumner 2007 wystąpiły one u kolejno 14 i 56% pacjentów – przy czym w badaniu Amano 2017 były to zdarzenia o charakterze nieprawidłowości laboratoryjnych w obrębie markerów zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC), zaś w pracy Sumner 2007 raportowano przede wszystkim zdarzenia o charakterze ogólnym (gorączka, wymioty, bóle głowy).

Punkt końcowy, jakim są zdarzenia zakrzepowe oceniano w 15 badaniach. W 10 z nich nie stwierdzono ich wystąpienia. W pozostałych dotyczyły one pojedynczych pacjentów, przy czym w niektórych przypadkach zakończyły się zgonem.

Zgony spowodowane krwawieniem raportowano w 9 badaniach. W większości z nich ich częstość mieściła się w zakresie 2–25%. Wystąpienie takiego zdarzenia raportowano u większego odsetka pacjentów (80%) jedynie w badaniu Kelkar 2017 – w pracy nie odniesiono się jednak szerzej do tej informacji.

Szczegółowe wyniki bezpieczeństwa przedstawia tabela poniżej (Tabela 39).

**Tabela 39.**  
**Bezpieczeństwo rFVIIa w badaniach RWD**

Badanie	n/N (%)
<b>AE ogółem</b>	
Amano 2017[55, 56]	19/132 (14) <sup>a</sup>
Baudo 2004 [57]	0/15 (0)
UKHCDO [166]	0/31 (0) <sup>b</sup>
Holme 2005 [36]	0/1 (0)
Huang 2015 [37]	0 (0)
Sumner 2007 [4]	34/61 (56) <sup>a</sup>
<b>SAE ogółem</b>	
ACQUI-7 [52–54]	0/27 (0)
Amano 2017[55, 56]	6/132 (5) <sup>a</sup>
<b>Zdarzenia zakrzepowe</b>	
ACQUI-7 [52–54]	0/27 (0)
Amano 2017 [55, 56]	3/132 (3) <sup>c</sup>
Baudo 2004 [57]	0/15 (0)
CARE [58]	0/11 (0)
EACH2	5/174 (3)

Badanie	n/N (%)
GADEAS [60]	0/11 (0)
Gavva 2016 [33]	0/1 (0)
HTRS [61, 62]	1/139 <sup>d</sup> (1)
Ivanova 2017 [38, 39]	0/1 (0)
Kanagasabapathy 2009 [63]	0/4 (0)
Ng 2006 [65]	1/5 (20)
SACHA [42]	0/28 (0)
Saito 2016 [67]	0/4 (0)
Sumner 2007 [4]	4/61 (7) <sup>ae</sup>
Zhang 2015 [71]	0/12 (0)
<b>Reakcje alergiczne</b>	
EACH2 [25, 26]	0/174 (0)
<b>Zgon spowodowany krwawieniem</b>	
ACQUI-7 [52–54]	1/27 (4) <sup>f</sup>
Amano 2017 [55, 56]	0/132 (0)
Baudo 2004 [57]	0/15 (0)
EACH2 [25, 26]	4/174 (2)
GADEAS [60]	1/11 (9)
Kanagasabapathy 2009 [63]	0/4 (0)
Kelkar 2017 [22]	4/5 (80)
Ng 2016 [65]	1/5 (20)
Saito 2016 [67]	1/4 (25)
<b>Zgon</b>	
ACQUI-7 [52–54]	6/27 (22) <sup>g</sup>
Amano 2017 [55, 56]	4/132 (3)
Baudo 2004 [57]	4/15 (27)
Daughety 2017 [20]	0/6 (0)
EACH2 [25, 26]	29/174 (17)
GADEAS [60]	1/11 (9)
Kelkar 2017 [22]	4/5 (80)
Ng 2006 [65]	2/5 (40)
Scharf 2011 <sup>a</sup> [68]	3/35 (9)
Sumner 2007 [4]	16/61 (26,2) <sup>a</sup>
Zhang 2015 [71]	0/12 (0)

a) bezpieczeństwo w badaniu dla całkowitej populacji, w której uwzględniono niewielki odsetek pacjentów <18 rż.; b) dane dla wszystkich pacjentów z AHA leczonych NovoSeven, w przypadku 32 (45,7) epizodów krwawienia zastosowano równoległą terapię innym lekiem hemostatycznym; c) poważne zdarzenia zakrzepowe, w tym dwa zakończone zgonem; d) w przypadku 50 epizodów krwawień zastosowano dodatkową terapię hemostatyczną, w tym w 17 aPCC, danych nie raportowano; e) w tym 4 zakończone zgonem; f) zgon nastąpił 3 miesiące po zakończeniu terapii rFVIIa; g) w tym 1 pacjent, który zmarł 12 dni po rozpoczęciu terapii rFVIIa.

### 5.3.3. Opis przypadków

Odnalezione pojedyncze opisy przypadków dotyczące zastosowania rFVIIa w leczeniu epizodów krwawienia spowodowanych AHA spójne są z obserwacjami opisanymi powyżej.

Sukces terapeutyczny obserwowano u około 76% leczonych z wykorzystaniem rFVIIa (na podstawie 61 doniesień). Po uzyskaniu hemostazy krwawienia wtórne wystąpiły jednak u 56% pacjentów, dla których dane te były dostępne.

W pracach zaraportowano 9 zgonów, z czego żadne nie było związane z krwawieniem i nie zostało określone jako związane z interwencją. U 1 pacjenta dwukrotnie po podaniu rFVIIa wystąpił ból dławicowy. U pozostałych pacjentów, poza bólem brzucha raportowanym u 1 z nich, nie zaobserwowano działań niepożądanych, w tym zdarzeń zakrzepowych – przy czym tylko w nielicznych pracach odniesiono się do tematu bezpieczeństwa terapii.

Dawkowanie preparatu niemal we wszystkich pracach bliskie było zalecanemu (dawka początkowa 90 µg/kg), jednak znacznie między pracami różnił się czas trwania terapii - choć wartości skrajne (1 dzień do ponad 3 tyg.) obserwowano wyłącznie w odosobnionych przypadkach. Najczęściej terapia z wykorzystaniem rFVIIa trwała 2 do 5 dni.

Szczegółowe wyniki analizowanych przypadków przedstawia tabela poniżej (Tabela 40).

**Tabela 40.**  
**Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rFVIIa przedstawione w poszczególnych opisach przypadków**

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Appelmann 2011 [117] (N=1)</b>	Poważne krwawienie do tkanek miękkich (zespół ciasnoty wewnątrzbrzuszej)	I	130 µg/kg	2,3 mg/kg	2,3 mg/kg	7	tak	nie	bd
<b>Bilgin 2014 [118] (N=1)</b>	Liczne krwawienia podskórne i siniaki w obrębie lewego ramienia, ręki i biodra	I	90 µg/kg	3 dawki po 90 µg/kg	3 dawki po 90 µg/kg	bd	tak	tak <sup>a</sup>	Zgon niezwiązany z interwencją
<b>Bilic 2010 [119] (N=1)</b>	Silne krwawienie do przewodu pokarmowego.	I	90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg	<1	tak	bd	bd
<b>Biss 2003 [120] (N=1)</b>	Obszerne krwawienie podskórne tylnobocznej ściany klatki piersiowej oraz w okolicy dolnej części pleców	II	90 µg/kg (7,2 mg)	nd	3 dawki 90 µg/kg, co 2h, następnie co 3h, w sumie przez 3 dni	3	nie <sup>b</sup>	nd	bd
<b>Chang 2013 [121] (N=1)</b>	Powtarzające się masywne krwawienia w obrębie lewego przedramienia	II	7 mg	nd	3 dawki po 7mg co 2h, następnie 3mg co 6h przez 2 dni	2	tak częściowy	tak	bd
<b>Chijiwa 2018 [122] (N=1)</b>	Szok krwotoczny związany z krwawieniem do przewodu pokarmowego oraz rozległym krwawieniem podskórnym	I	bd	30 mg dziennie przez 18 dni	30 mg dziennie przez 18 dni	18	tak	bd	Zgon po 45 dniach od zakończenia terapii z powodu zatrzymania krążenia i oddechu
<b>Ciaćma 2002 [123] (N=1)</b>	Ciężkie krwawienie z narządów rodnych	II	160 µg/kg	160 µg/kg	160 µg/kg, następnie 4 dawki po 80 µg/kg w wydłużającym się odstępie czasowym	<1	tak	nie	bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Conesa 2002 [124] (N=1)</b>	Krwotok do mięśnia prawego pośladka	I	90 µg/kg	bd	90 µg/kg/4h przez 4 dni (8,640 kUI)	4	tak	tak	Brak wystąpienia działań niepożądanych
	Krwotok do tkanek miękkich lewego ramienia	I	128 µg/kg	bd	128 µg/kg/3h przez 3 dni następnie 90 µg/kg/3h przez 2 dni oraz 90 µg/kg/4h przez 2 dni (20,280 kUI)	7	tak	tak	bd
	Krwotok do lewego mięśnia pośladkowego wielkiego	I	90 µg/kg	bd	90 µg/kg/3h przez 1 dzień, następnie 90 µg/kg/6h przez 2 dni (5,140 kUI)	3	tak	tak	bd
	Krwotok do prawego kolana	I	90 µg/kg	bd	90 µg/kg/4h przez 1 dzień, następnie 90 µg/kg/6h przez 2 dni (5,140 kUI)	3	tak	bd	bd
<b>Coppola 2010 [125] (N=1)</b>	Pourazowe (ciężkie krwawienie w mięśniu biodrowo-łędźwiowym, krwiak opłucnej)	I	60 µg/kg	bd	60 µg/kg co 4h przez 5 dni	5	tak	nie	Zgon z powodu arytmii
<b>Davey 2018 [97] (N=1)</b>	Krwawienie poporodowe	I	bd	bd	19 U	3	nie	nd	bd
<b>Di Capua 2015 [126] (N=4)</b>	Krwiak na łydce, krwawienie stawu skokowego	I	67 µg/kg	bd	67 µg/kg co 6h przez 4 dni, następnie co 8h przez 3 dni	7	tak	nie	
	Krwawienie z krtani; krwiak kończyn dolnych, na prawym pośladku i szyi	I	80 µg/kg	bd	80 µg/kg co 6h przez 24h	1	tak	nie	bd
	Krwiaki i sinienie szyi, języka, lewego oczodołu	I	90 µg/kg	bd	90 µg/kg co 6h przez 24h, następnie co 8h. Po 5 dniach rFVIIa podawano co 12h przez 3 dni.	8	tak	nie	

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
	Duży krwiaki mięśnia biodrowo-lędźwiowego oraz brzucha	I	70 µg/kg	bd	70 µg/kg co 6h 1 dnia, co 8h przez 72h oraz co 12h przez kolejne 3 dni	7	tak	nie	
<b>Divanon 2002 [127] (N=2)</b>	Obszerne krwiaki w obrębie lewej nogi, prawego ramienia i języka	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 2 h przez 24 h 90 µg/kg co 4 h przez 5 dni 90 µg/kg co 6 h przez 4 dni	90 µg/kg co 2 h przez 24 h 90 µg/kg co 4 h przez 5 dni 90 µg/kg co 6 h przez 8 dni	14	tak	nie	bd
	Krwawienie dostawowe oraz dospojówkowe	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 4 h przez 24 h	90 µg/kg co 4 h przez 24 h 90 µg/kg co 6 h przez 2 dni	3	tak	nie	bd
<b>Dragani 2004 [128] (N=1)</b>	Krwaki w obrębie lewego ramienia	II	90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg co 3 h (14,4 mg)	2 dawki po 90 µg/kg co 3 h (14,4 mg)	<1	tak	tak	bd
	Krwaki w obrębie prawego ramienia i klatki piersiowej	I	90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg	<1	tak	nie	bd
<b>Drobiecki 2013 [129] (N=1)</b>	Rozległe siniaki oraz obszerne krwawienie do tkanek miękkich w obrębie przedramion, tułowia i prawej piersi	I	90 µg/kg	bd	120 mg	14	tak	tak	bd
<b>Dunkley 2009 [98] (N=1)</b>	Obustronny syndrom ciasnoty w obrębie przedramienia wymagający chirurgicznej dekompresji oraz krwawienie z rany operacyjnej	I	4,8 mg (137 µg/kg)	nd	14 dawek po 4,8 mg w ciągu 26 h oraz 2 dawki po 7,6 mg (274 µg/kg)	<2	nie	nd	bd
<b>Dutka 2015 [99] (N=1)</b>	Rozległe krwawienia podskórne i błon śluzowych; krwiak szyi	I	bd	nd	270 µg/kg/dobę przez 3 dni	3	nie	nd	bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Ferrari 2012 [130] (N=1)</b>	Krwimocz oraz krwiaki w obrębie górnych i dolnych kończyn	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 3h przez 3 dni	90 µg/kg co 3h przez 3 dni	3	tak	tak	bd
<b>Fontana 2000 [131] (N=1)</b>	Ciężka hematuria oraz rozległy krwiak podskórny	I	90 µg/kg	90 µg/kg w bolusie, następnie 16,5 µg/kg/h we wlewie ciągłym przez 5 dni	bd	5	tak	tak	bd
<b>Franchini 2005 [132] (N=1)</b>	Masywne krwiaki na ramionach, na tułowiu	I	90 µg/kg	bd	90 µg/kg co 4 h przez 4 kolejne dni; pomiędzy 4–11 dniem co 6h	11	tak	tak	bd
<b>Freedman 2003 [133] (N=1)</b>	Ostre krwawienie w górnej części klatki piersiowej, krwiaki w obrębie ramion i przedramion, smoliste stolce	I	bd	Nd	180 mg	bd	nie	nd	bd
<b>Górska-Kosicka 2013 [134] (N=1)</b>	Krwawienie pooperacyjne (zabieg związany z krwawieniem)	I	90 µg/kg	90 µg/kg kolejno: co 3 h przez 6 dni, co 4 h przez 2 dni, co 2 h przez 2 dni	1442 mg	bd (>27 dni)	tak	tak	bd
<b>Guerin 2002 [135] (N=1)</b>	Poważny krwimocz	I	90 µg/kg	1080 µg/kg	90 µg/kg co 2h przez 24h oraz 90 µg/kg co 4h przez 12h	>2	tak	nie	Brak AE
<b>Gupta 2007 [102] (N=1)</b>	Postępujący krwiak podskórny w jamie ustnej i w okolicy podżuchwowej	I	90 µg/kg	Nd	3 dawki po 90 µg/kg	bd	nie	nd	bd
<b>Hendelmeier 2014 [136] (N=1)</b>	Pooperacyjne krwawienie podskórne	I	90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg co 3 h	2 dawki po 90 µg/kg co 3h	<1	tak	tak	bd
<b>Imashuku 2012 [103] (N=1)</b>	Podskórne krwawienie w obrębie grzbietu prawej dłoni	I	5 mg	3 dawki po 5 mg	3 dawki po 5 mg	bd	tak	tak	bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
	Podskórne krwawienie w obrębie grzbietu prawej dłoni	I	5 mg	5 mg	5 mg	bd	tak	nie	bd
<b>Jang 2014 [137] (N=1)</b>	Krwiak prawego uda	I	90 µg/kg	bd	3 dawki 90 µg/kg co 2h	<1	tak	bd	bd
<b>Kalro 2012 [138] (N=1)</b>	Hematuria o nagłym początku	I	90 µg/kg	Nd	37 mg (6 dawek po 90 µg/kg co 6h)	<2	nie	nie	bd
<b>Kapelko-Słowik 2013 [104] (N=1)</b>	Krwiaki w okolicy mięśni grzbietu, części lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa, lewego przedramienia	I	bd	270 µg/kg dziennie przez 5 dni	270 µg/kg dziennie przez 5 dni	5	tak	tak	bd
<b>Kleinman 2002 [139] (N=1)</b>	Znaczny krwimocz	I	9600 µg	nd	9600 µg co 3h przez 16h, następnie 9600 µg co 2h przez okres 1 tygodnia	8 <sup>k</sup>	nie	tak	bd
<b>Kreuter 2005 [140] (N=1)</b>	Spontaniczne rozległe krwiaki podskórne i zagrażające życiu krwawienie do jamy opłucnej	II	90 µg/kg	90 µg/kg co 3h przez 12 dni	bd	12	tak	tak	bd
	Znaczny krwimocz	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 3h przez 3 dni	90 µg/kg co 3h przez 3 dni	3	tak	tak	bd
<b>Link 2013 [141] (N=1)</b>	Zagrażające życiu krwawienie	I	90 µg/kg	bd	818 mg	bd	tak	tak	Zgon niezwiązany z interwencją
<b>Losos 2017 [142] (N=1)</b>	Szok krwotoczny oraz krwawienie z małych ran skóry w obrębie kończyn	I <sup>i</sup>	bd	nd	19 440 µg/kg <sup>j</sup>	35	nie <sup>k</sup>	nd	bd
<b>Makris 2001 [143] (N=1)</b>	Krwawienie z rany pooperacyjnej, rozległe siniaki na skórze	I	90 µg/kg	nd	20 dawek po 90 µg/kg co 2 h	<2	nie	nd	bd
<b>Marietta 2003 [144] (N=1)</b>	Rozległy krwiak w obrębie ramienia	I	90 µg/kg	2 dawki 90 µg/kg	2 dawki 90 µg/kg	bd	tak	nie	Zgon niezwiązany z interwencją



Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Mauro 2019 [106] (N=1)</b>	spontaniczne krwawienie ze skóry, krwiak przestrzeni zagardłowej i ból brzucha rozprzestrzeniający się na lewą nogę	I	90 µg/kg	bd	Kolejno: 90 µg/kg co 6h przez 6 dni, następnie co 8h przez 1 dzień, co 12h przez 4 dni oraz raz dziennie przez 2 dni.	13	tak	nie	Brak zdarzeń zakrzepowych
<b>Mazzucconi 2001 [145] (N=2)</b>	Widoczne krwiaki na lewym przedramieniu i prawym udzie	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 12 h przez 4 dni	90 µg/kg co 12 h przez 4 dni	4	tak	nie	bd
	Obszerny krwiak mięśnia lewej ręki	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 12 h przez 4 dni	90 µg/kg co 12 h przez 4 dni	4	tak	nie	bd
<b>McPherson 2000 [146] (N=2)</b>	Pooperacyjne	II	90 µg/kg	20 µg/kg na godzinę <sup>c</sup>	bd	10	tak	tak	bd
	Ciężkie krwawienie do jamy otrzewnej	II	110 µg/kg	nd	110 µg/kg na początku, następnie w wlewie stałym 49 µg/kg na godzinę	7	nie	nd	Zgon niezwiązany z interwencją
<b>Messaoudi 2014 [147] (N=1)</b>	Poporodowe, podskórne krwawienie w obrębie przedramienia	I	90 µg/kg	3 dawki po 90 µg/kg przez 2 dni	6 dawek po 90 µg/kg przez 2 dni	2	tak	tak	bd
	Siniak w obrębie wierzchu dłoni oraz podskórne krwawienie w okolicy prawej łydki	I	90 µg/kg	3 dawki po 90 µg/kg przez 2 dni	6 dawek po 90 µg/kg przez 2 dni	2	tak	bd	bd
<b>Miranda 2009 [148] (N=1)</b>	Obfite krwawienie pooperacyjne	I	90 µg/kg	nd	90 µg/kg co 2h przez 48h, następnie 120 µg/kg co 2h	bd	nie <sup>d</sup>	nd	bd
<b>Mormile 2008 [149] (N=1)</b>	Niekontrolowane krwawienie z rany pooperacyjnej w obrębie powieki prawego oka	II	7,2 mg	bd	46 dawek po 7,2 mg (w interwałach kolejno: 4, 6, 8 h)	12	tak	nie	bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Nguyen 2019 [83] (N=1)</b>	Uogólnione siniaki na ciele, sporadyczne krwawienia z dziąseł, krwimocz oraz krwawienie z nosa	I	90 µg/kg	nd	90 µg/kg co 2h przez 2 dni	2	nie	nd	bd
<b>Nowacka 2005 [150] (N=1)</b>	Pooperacyjne (ciężkie krwawienie z narządów rodnych)	I	37,5 µg/kg	93,75 mg/kg	bd	bd	tak	tak	bd
<b>Owen 2019 [84] (N=1)</b>	Smolisty stolec oraz utrzymująca się od 3 tyg. skłonność do obszernych siniaczeń	I	90 µg/kg	nd	4 dawki po 90 µg/kg	<1	Częściowy	tak	Epizody bólu dławicowego w spoczynku ze wzrostem stężenia troponiny do 85 ng/l
	Obrzęk i ból w okolicy brzucha z obszernymi siniakami w części bocznej. W obrazie CT duży krwiak w obrębie mięśni brzucha.	I	90 µg/kg	nd	90 µg/kg co 2h przez 24h	1	nie	nd	Epizody bólu dławicowego pojawiające się niedługo po podaniu rFVIIa
<b>Papadaki 1998 [151] (N=1)</b>	Krwawe wybroczyny w obrębie tułowia i kończyn oraz rozległy, bolesny krwiak domięśniowy w okolicach prawego pośladka i uda	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 2–3 h przez 2 dni	117 mg	2	tak	nie	bd
<b>Raval 2012 [152] (N=1)</b>	Krwawienia podskórne i domięśniowe w obrębie prawego przedramienia i dołu łokciowego	I	90 µg/kg	Nd	2 dawki po 7000 µg/kg	2	nie	nd	Zgon pacjenta

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Saito 2018 [111] (N=1)</b>	Krwawienie podskórne w okolicy prawego uda oraz duży krwiak w obrębie mięśnia pośladkowego	I	90 µg/kg	bd	9 dawek po 90 µg/kg	3	tak	tak	bd
	Powtórne krwawienie do mięśnia pośladkowego	I	90 µg/kg	bd	13 dawek po 90 µg/kg	4	częściowy	tak	bd
	Krwawienie do mięśnia czworobocznego oraz mięśnia najszerzego grzbietu	I	90 µg/kg	bd	17 dawek po 90 µg/kg	5	częściowy	tak	bd
	Krwak domięśniowy w obrębie ściany klatki piersiowej	I	90 µg/kg	bd	6 dawek po 90 µg/kg	2	częściowy	tak	bd
	Krwak w obrębie mięśnia biodrowego oraz ponowne krwawienie domięśniowe w okolicy klatki piersiowej	I	90 µg/kg	bd	16 dawek po 90 µg/kg	4	częściowy	tak	bd
<b>Santoro 2009 [153] (N=1)</b>	Ciężkie krwawienie z pochwy, krwiak	I	90 µg/kg	90 µg/kg co 3h przez 1 dzień; 90 µg/kg co 4h przez 2 kolejne dni	bd	3–4 <sup>e</sup>	tak	nie	bd
<b>Sato 2004 [154] (N=1)</b>	Ciężkie krwawienie domięśniowe w obrębie prawego uda i przedramion	I <sup>f</sup>	4,8 mg (120 µg/kg)	3 dawki po 4,8 mg co 3 h	3 dawki po 4,8 mg co 3 h	1	tak	nie	Przejsiowy ból brzucha po podaniu rFVIIa
<b>Shafi 1997 [155] (N=1)</b>	Krwawienie do jamy brzusznej, krwiak śródścienny jelita krętego, krwawienie z rany pooperacyjnej	IV	0,09 mg/kg (7,2 mg)	bd	5 dawek po 7,2 mg (0,09 mg/kg) co 2 h, 4 dawki po 7,2mg co 3 h, 7,2 mg co 4 h przez 24 h	<2	tak	tak	bd

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Sharma 2013 [156] (N=1)</b>	Krwiomocz	I	90 µg/kg	bd	2 dawki po 90 µg/kg co 2 h	<1	tak	bd	bd
<b>Skorupa 2008 [157] (N=1)</b>	Poporodowy masywny krwotok	I	2,4 mg	2,4 mg	2,4 mg	<1	tak	bd	bd
<b>Sokołowska 2015 [158] (N=2)</b>	Pozabiegowe, ciężkie (masywne) krwawienie podskórne	I	90 µg/kg <sup>g</sup>	bd	550 mg	20	tak	nie	bd
	Pozabiegowe, ciężkie (masywne) krwawienie podskórne w obrębie ramion, klatki piersiowej, brzucha, okolicy ud i podudzi, lewej gałki ocznej	I	90 µg/kg <sup>h</sup>	bd	454 mg	bd	tak	tak	
<b>Spavanello 2010 [159] (N=1)</b>	Krwawienie do mięśni przywodzących uda	II	270 µg/kg	90 µg/kg co 2 h przez 3 dni	bd	7	tak	bd	bd
<b>Stockschrader 2009 [160] (N=2)</b>	Komplikacje pooperacyjne objawiające się krwawieniem	I	90 µg/kg (7,2 mg)	nd	266,4 mg	8	nie	nd	Brak zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i DIC
	Krwawienia podskórne w tym krwiak w obrębie prawego ramienia	I	90 µg/kg (7,2 mg)	Nd	561,6 mg	14	nie	nd	bd
<b>Teh 1995 [161] (N=1)</b>	Liczne zasinienia kończyn, krwiak szyi, krwawienie do jamy miednicy	II	90 µg/kg	90 µg/kg co 2h przez 2 dni	90 µg/kg co 2h przez 2 dni, następnie co 3–4h przez kolejne 5 dni	7	tak	tak	bd
<b>Theodossiades 2001 [162] (N=2)</b>	Pooperacyjne krwiaki na brzuchu	I	90 µg/kg	bd	90 µg/kg co 2h przez 2 dni; 50 µg/kg co 3h przez 4 dni	7	tak	nie	bd
	Rozległe podskórne krwiaki; krwawienie zaotrzewnowe		90 µg/kg	nd	270 µg/kg	<1	nie	nd	Zgon niezwiązany z interwencją

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo
<b>Verma 2011 [163] (N=1)</b>	Krwawienie do mięśnia prostego brzucha	I	5000 µg	nd	5000 µg co 3h przez 24h, następnie co 4h przez 24h, co 6h przez 24h, co 8h przez 24h. Kolejnego dnia 4 dawki co 2h	5	nie	nd	Zgon
<b>Wrobel 2016 [113] (N=1)</b>	Pooperacyjne krwiaki mięśni głębokich ramion oraz nóg	I	90 µg/kg	nd	90 µg/kg co 2h przez 6 dni	6	nie	nd	bd
<b>Xu 2013 [164] (N=1)</b>	Krwawienie domięśniowe	II	90 µg/kg	8 dawek 90 µg/kg co 3h	8 dawek 90 µg/kg co 3h	1	tak	nie	bd
<b>Yamaguchi 2018 [114] (N=4)</b>	Krwawienie podskórne i domięśniowe w obrębie kończyn	I	90 µg/kg	36 dawek po 90 µg/kg	36 dawek po 90 µg/kg	8	tak	nie	bd
	Krwiomocz, krwawienie w obrębie tkanek miękkich	I	90 µg/kg	6 dawek po 90 µg/kg	6 dawek po 90 µg/kg	2	tak	nie	bd
	Pooperacyjne krwiaki podskórne	I	90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg	2 dawki po 90 µg/kg	bd	tak	tak	bd
	3 epizody krwawienia skórno wymagającego hospitalizacji	I	90 µg/kg <sup>l</sup>	2 dawki po 90 µg/kg <sup>l</sup>	2 dawki po 90 µg/kg <sup>l</sup>	bd	tak	tak	bd
<b>Zozulya 2017 [165] (N=1)</b>	Nawracające krwiaki w obrębie tkanek miękkich	I	7,2 mg	3 dawki po 7,2 mg	3 dawki po 7,2 mg	bd	tak	tak	bd

a) w celu zatrzymania krwawienia wtórnego, podawano rFVIIa w dawce 90 µg/kg (3 razy); postanowiono podawać zmodyfikowany Protokół Bon-Malmö; b) terapia rFVIIa została wstrzymana na 1 dzień ze względu na chwilową poprawę stanu klinicznego; c) wartość bez dawki początkowej; podanie w ciągłym wlewie; zatrzymanie krwawienia w 12h; d) sukces terapii osiągnięto po przejściu na terapię skojarzoną FEIBA+ rFVIIa; e) pierwszego dnia lek podawano co 3h, w kolejnych 2 dniach częstotliwość podawania leku wynosiła 4h; f) podjęto próbę pośredniego opanowania krwawienia za pomocą leków immunosupresyjnych; lek hemostatyczny włączony w 16. dniu hospitalizacji; g) w celu eradykacji inhibitora FVIII stosowano: prednison, cyklofosfamid oraz imuran; h) w celu eradykacji inhibitora FVIII stosowano: prednison i cyklofosfamid; i) pacjentka przyjmowała dodatkowo kwas aminokaproinowy (przez 13 dni); j) ze względu na brak wystarczających danych nie uwzględniono terapii hemostatycznej, którą pacjentka przyjmowała przed przyjęciem do ośrodka (rFVIIa w nieokreślonej dawce); k) kontrolę krwawienia uzyskano w odpowiedzi na zabieg leczniczej plazmaferezy (pierwszy zabieg w dniu 21), dawka całkowita rFVIIa podana w dniach 1–20 wyniosła 13 860 µg/kg.; l) dla każdego z 3 epizodów.

## 5.4. Skuteczność i bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej (rFVIIa i aPCC podawane naprzemiennie)

### 5.4.1. Kontrola krwawienia

#### **Skuteczność hemostatyczna**

Skuteczność hemostatyczną terapii sekwencyjnej (rFVIIa i aPCC podawane naprzemiennie) osiągnięto w przypadku niemal 100% krwawień analizowanych w odnalezionych badaniach za wyjątkiem przypadku opisanego w ramach pracy Delgado 2002 (Tabela 41).

Tabela 41.  
Skuteczność hemostatyczna terapii sekwencyjnej rFVIIa z aPCC – badania RWD

Badanie	Skuteczność hemostatyczna n/N krwawień (%)	
	W ciągu 24 h	Ogółem
Delgado 2002 [72]	bd	0/1 (0)
FEIBA PASS [31]	bd	1/1 (100)
Gavva 2016 [33]	bd	23/23 (100) <sup>a</sup>
Ogawa 2017 [41]	bd	2/2 (100) <sup>b</sup>
SACHA [42]	bd	1/1 (100)
Scharf 2011 [68]	bd	3/3 (100)

a) dane dla 1 pacjenta (pacjent 7); b) U jednego pacjenta skuteczność terapii hemostatycznej oceniono jako częściową.

#### **Całkowita dawka, liczba infuzji oraz częstotliwość dawkowania konieczne do zatrzymania krwawienia**

Dawkowanie raportowano tylko w jednym z odnalezionych badań. Szczegółowe dane przedstawia Tabela 42.

**Tabela 42.**  
**Ekspozycja na poszczególne składniki terapii sekwencyjnej rFVIIa/aPCC – badania RWD**

Badanie	Linia leczenia	Dawka całkowita	Pojedyncza dawka	Częstotliwość dawkowania [h]	Czas ekspozycji [dni]	Całkowita liczba infuzji na pacjenta
<b>Gavva 2016 [33]<sup>a</sup></b>	<b>Mediana [zakres]</b>	bd	rFVIIa: 50 [50–90] µg/kg aPCC: 75 [50–80] U/kg	rFVIIa: 6 aPCC: bd	rFVIIa: bd aPCC: bd	rFVIIa: bd aPCC: bd

a) dane dla 1 pacjenta (pacjent 7).

### 5.4.2. Bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej rFVIIa/aPCC

Tylko w jednym z odnalezionych badań zaobserwowano wystąpienie ciężkiego zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (zakrzepowe zapalenie żył i zakrzepicę żył głębokich). Zgon spowodowany krwawieniem obserwowano podobnie również tylko w jednej z prac (Tabela 43).

**Tabela 43.**  
Bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej rFVIIa i aPCC – badania RWD

Badanie	n/N (%)
<b>AE związane z leczeniem</b>	
Delgado 2002 [72]	0/1 (0)
<b>SAE związane z leczeniem</b>	
FEIBA PASS [31]	1/1 (100)
<b>Zdarzenia zakrzepowe</b>	
FEIBA PASS [31]	1/1 (100)
Gavva 2016 [33]	0/1 (0) <sup>b</sup>
<b>Zgon spowodowany krwawieniem</b>	
Delgado 2002 [72]	1/1 (100)
FEIBA PASS [31]	0/1 (0)

a) N–liczba leczonych zdarzeń; b) dane dla 1 pacjenta (pacjent 7).

### 5.4.3. Opis przypadków

Odnaleziono 5 opisów przypadków (4 publikacje) dotyczące terapii sekwencyjnej rFVIIa i aPCC. Sukces terapeutyczny osiągnięto we wszystkich przypadkach. Terapia aPCC trwała od <2 do 21 dni, natomiast rFVIIa od <2 do 9 dni. W żadnym z przypadków nie stwierdzono wystąpienia krwawień wtórnych. Nie zaobserwowano (lub nie raportowano) działań niepożądanych, w tym zdarzeń zakrzepowych.

Szczegółowe wyniki odnalezionych przypadków znajdują się w tabeli poniżej (Tabela 44).





**Tabela 44.**  
**Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii sekwencyjnej rFVIIa/aPCC przedstawione w poszczególnych opisach przypadków**

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji [dni]	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
<b>Dunkley 2009 [98] (N=1)</b>	Krwawienie z rany operacyjnej	III	aPCC: 80 U/kg rFVIIa: 137 µg/kg	bd	aPCC: 80 U/kg rFVIIa: 137 µg/kg po 4 dawki w odstępie 30 min pomiędzy aPCC a rFVIIa	<2	tak	nie	bd
<b>Miranda 2009 [148] (N=1)</b>	Obfite krwawienie pooperacyjne	III	aPCC: 75 U/kg rFVIIa: 90 µg/kg	aPCC: 75 U/kg co 12h (2 dawki) rFVIIa: 90 µg/kg co 12 h (2 dawki)	aPCC: 75 U/kg co 12h przez 4 dni rFVIIa: 90 µg/kg co 12h przez 4 dni	5	tak	nie	Brak zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i DIC
<b>Stockschrader 2009 [160] (N=2)</b>	Komplikacje pooperacyjne objawiające się krwawieniem	II	rFVIIa: 28,8 mg aPCC: 16 000 U	rFVIIa: 143,6 mg aPCC: 80 000 U	rFVIIa: 187,1 mg aPCC: 190 000 U	rFVIIa: 9 aPCC: 13	tak	nie	Brak zdarzeń zatorowo-zakrzepowych i DIC
	Krwawienia podskórne w tym krwiak w obrębie prawego ramienia	II	rFVIIa: 57,71 mg aPCC: 9000 U	rFVIIa: bd aPCC: bd	rFVIIa: 244,1 mg aPCC: 214 000 U	rFVIIa: 9 aPCC: 21	tak	nie	
<b>Yamaguchi 2018 [114] (N=1)</b>	Krwawienie do tkanek miękkich w obrębie kończyn prowadzące do wystąpienia objawów zespołu ciasnoty	I	rFVIIa: 90 µg/kg aPCC: 100 U/kg	rFVIIa: 4 dawki po 90 µg/kg aPCC: 16 dawek po 100 U/kg	rFVIIa: 4 dawki po 90 µg/kg aPCC: 16 dawek po 100 U/kg	rFVIIa: bd aPCC: bd	tak	bd	bd

## 6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

### 6.1. Komunikaty bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano ostrzeżeń i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych: Obizur, FEIBA NF oraz NovoSeven opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) [167],
- Europejskiej Agencji Leków (EMA) [168],
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA) [169],
- WHO *Uppsala Monitoring Centre (VigiBase)* [170].

Ostatniego przeszukania stron internetowych wymienionych agencji dokonano 18 lutego 2020 roku.

#### 6.1.1. Obizur

Obizur jest nową interwencją stosowaną w leczeniu AHA. Jak dotąd informacje dotyczące bezpieczeństwa stosowania preparatu pochodzą jedynie z charakterystyki produktu leczniczego (patrz APD Rozdz. 8.1).

Na stronie EMA odnaleziono informację, że produkt Obizur objęty jest dodatkowym monitoringiem bezpieczeństwa a pozwolenie na wprowadzenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach ze względu na rzadkość występowania choroby [171].

Dodatkowo, na stronie EMA odnaleziono informację, iż stosowanie rekombinowanych czynników VIII może spowodować u niektórych pacjentów wytworzenie się białka inhibitorowego, które hamuje prawidłowe działanie tych leków. Aktualne dowody naukowe nie potwierdzają jednak wniosku, iż istnieje różnica w ryzyku rozwoju inhibitorów pomiędzy lekami zawierającymi rekombinowany lub pochodzący z osocza czynnik VIII, dlatego nie zaleca się żadnej zmiany w praktyce klinicznej [172].

W ciągu ostatnich dwóch lat FDA nie wydała ostrzeżeń dotyczących leczenia produktem Obizur. Nie odnaleziono także komunikatów bezpieczeństwa na stronie URPL.

Od momentu rejestracji leku (rok 2015) do bazy *VigiBase* (zarządzanej przez WHO *Uppsala Monitoring Centre*), w której gromadzone są doniesienia z terytorium 131 państw członkowskich, wprowadzono 48 rekordów dotyczących reakcji niepożądanych po podaniu preparatu Obizur. Do najczęściej zgłaszanych działań należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym brak

skuteczności leku oraz zgon), nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych (w tym obniżenie bądź podwyższenie aktywności FVIII) oraz zaburzenia naczyniowe (w tym krwawienia, embolizm) (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
Liczba zgłaszanych reakcji niepożądanych po podaniu preparatu Obizur – baza VigiBase stan na dzień: 18.02.2020 [170]

Grupa reakcji	Liczba zgłoszeń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	29
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	15
Zaburzenia naczyniowe	12
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	7
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	7
Zaburzenia sercowe	4
Infekcje i zarażenia	3
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	3
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1
Zaburzenia układu immunologicznego	1
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	1
Zaburzenia nerek i oddawania moczu	1
Zaburzenia układu nerwowego	1
Zaburzenia psychiatryczne	1
Procedury chirurgiczne i medyczne	1

### 6.1.2. NovoSeven

W ciągu ostatnich dwóch lat agencje EMA, FDA oraz URPL nie wydały ostrzeżeń dotyczących leczenia produktem NovoSeven.

Do bazy Vigibase od roku 1997 wprowadzono 1598 rekordów reakcji niepożądanych po podaniu NovoSeven. Do najczęściej zgłaszanych reakcji należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym brak skuteczności terapii oraz zgon), zaburzenia naczyniowe (w tym krwawienia oraz zakrzepica żył głębokich) oraz zaburzenia układu nerwowego (w tym udar niedokrwieny, zaburzenia mózgowo-naczyniowe) (Tabela 46).

**Tabela 46.**  
Liczba zgłaszanych reakcji niepożądanych po podaniu preparatu NovoSeven – baza VigiBase stan na dzień: 18.02.2020 [170]

Grupa reakcji	Liczba zgłoszeń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	600
Zaburzenia naczyniowe	465

Grupa reakcji	Liczba zgłoszeń
Zaburzenia układu nerwowego	290
Zaburzenia sercowe	204
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	172
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	171
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	119
Infekcje i zarażenia	106
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	94
Zaburzenia nerek i oddawania moczu	91
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	87
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	54
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe	34
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	35
Zgłoszenia dotyczące produktu	28
Zaburzenia układu odpornościowego	26
Procedury medyczne i chirurgiczne	21
Zaburzenia psychiatryczne	15
Zaburzenia oka	14
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	10
Nowotwór łagodny, złośliwy lub nieokreślony (w tym torbiele i polipy)	9
Ciąża, połóg i okres okołoporodowy	8
Zaburzenia wrodzone, rodzinne lub genetyczne	6
Uwarunkowania społeczne	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	4
Zaburzenia ucha i błędnika	1
Zaburzenia endokryjne	1

### 6.1.3. FEIBA NF

W ciągu ostatnich dwóch lat agencje EMA, FDA oraz URPL nie wydały ostrzeżeń dotyczących leczenia produktem Feiba NF.

Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* od czasu wprowadzenia leku FEIBA NF na rynek (rok 1992) zgłoszono 771 rekordów dotyczących wystąpienia reakcji niepożądanych po jego zastosowaniu. Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (w tym hamowanie czynnika VIII oraz rozsiانة krzepnięcie wewnątrznaczyniowe), zaburzenia naczyniowe (w tym krwawienia oraz zakrzepica) oraz zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego (w tym obecność inhibitora FVIII, czy DIC) (Tabela 47).

Tabela 47.

Liczba zgłaszanych reakcji niepożądanych po podaniu preparatu FEIBA NF – baza VigiBase stan na dzień: 18.02.2020 [170]

Grupa reakcji	Liczba zgłoszeń
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	229
Zaburzenia naczyniowe	191
Zaburzenia układu krwionośnego i limfatycznego	101
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	97
Zaburzenia układu nerwowego	96
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	96
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	78
Zaburzenia sercowe	74
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	68
Infekcje i zarażenia	62
Nieprawidłowości w wynikach laboratoryjnych	60
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	47
Zaburzenia nerek i oddawania moczu	46
Zaburzenia układu odpornościowego	34
Zaburzenia psychiatryczne	15
Zgłoszenia dotyczące produktu	12
Zaburzenia wątrobowo-żółciowe	10
Zaburzenia oka	9
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	6
Nowotwór łagodny, złośliwy lub nieokreślony (w tym torbiele i polipy)	5
Procedury medyczne i chirurgiczne	5
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	3
Zaburzenia ucha i błędnika	2
Uwarunkowania społeczne	1

## 7. Wyniki opracowań wtórnych

W przeglądzie systematycznym odnaleziono jedno systematyczne opracowanie wtórne dotyczące OBI (Tabela 48). Szczegółową ocenę wiarygodności badania w skali Amstar II przedstawiono w aneksie (Aneks C.3)

**Tabela 48.**  
**Opis przeglądów systematycznych w populacji z hemofilią nabytą**

Autor	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań/ N pts.	Punkty końcowe	Wnioski	Ocena AMSTAR-II
<b>Burness 2016 [173]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> dorośli pacjenci z AHA poddani terapii OBI</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline (od 1946 r.), PubMed (od 1946 r.) oraz EMBASE (od 1996 r.), bibliografie włączonych badań, rejestry badań klinicznych</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> bd</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	OBI	bd	<p>Farmakodynamika, Farmakokinetyka, Skuteczność terapeutyczna, Bezpieczeństwo, Dawkowanie, Aktualny status leku.</p>	OBI jest użyteczną dodatkową opcją terapeutyczną, uzupełniającą ograniczone opcje leczenia u dorosłych pacjentów z AHA oraz epizodami ciężkich krwawień.	Krytycznie niska
<b>Mannucci 2016 [174]</b>	<p><b>Populacja docelowa:</b> pacjenci z AHA lub pacjenci z wrodzoną hemofilią A powikłaną inhibitorami u których występują epizody krwawienne</p> <p><b>Przeszukane bazy:</b> Medline, najnowsze konferencje dotyczące hematologii, hemostazy i zakrzepicy</p> <p><b>Metodyka badań włączonych do przeglądu:</b> publikacje w języku angielskim</p> <p><b>Analiza danych:</b> jakościowa</p>	OBI	<p>1 badanie kliniczne/ 28 pts.</p> <p>2 opisy przypadków/ 2 pts.</p>	<p>Odpowiedź na leczenie w 24h od pierwszego podania leku/ bezpieczeństwo/ udana kontrola krwawienia</p>	OBI jest bezpieczną i skuteczną opcją terapeutyczną w leczeniu epizodów krwawień u pacjentów z AHA. Wykazano, iż efektywne jest podanie preparatu nawet bez wcześniejszego pomiaru przeciwciał anty-pFVIII, co może być niezmiernie ważne w przypadku pacjentów z dramatyczną prezentacją kliniczną AHA.	Krytycznie niska

## 8. Wnioski końcowe

**Wyniki przeprowadzonej analizy wskazują na skuteczność i bezpieczeństwo terapii OBI u pacjentów z epizodem krwawienia w przebiegu AHA, niezależnie czy OBI stosowane jest w I linii leczenia, czy też po niepowodzeniu wcześniejszej terapii (kolejny rzut leczenia epizodu krwawienia). Jednocześnie, wyniki dla ocenianych parametrów porównywalne są z tymi obserwowanymi po zastosowaniu opcji alternatywnych tj. terapii omijającej z zastosowaniem aPCC i/lub rFVIIa. Zebrany obszerny materiał dowodowy potwierdza także, iż u pacjentów z AHA odpowiedź na podjęte leczenie jest mocno zindywidualizowana i nie zależy od stopnia nasilenia krwawienia czy jego lokalizacji – ważne jest więc zapewnienie pacjentom dostępu do możliwe najszerszego spektrum opcji terapeutycznych.**

Głównym badaniem, na którym oparto wnioskowanie o skuteczności i bezpieczeństwie OBI w leczeniu epizodów krwawienia w przebiegu AHA jest niekontrolowane prospektywne badanie otwartej próby fazy II/III. Badanie to, mimo ograniczeń metodologicznych, stanowiło także podstawę rejestracji ocenianej interwencji przez agencje regulatorowe. Jednocześnie należy zauważyć, iż dla interwencji alternatywnych nie są dostępne żadne badania w danym wskazaniu prowadzone w warunkach eksperymentu klinicznego, a dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa dla komparatorów pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych, najczęściej o charakterze retrospektywnym.

W końcowym wnioskowaniu oparto się na badaniach, w których przeanalizowano wynik leczenia dla co najmniej 5 epizodów krwawień, co potencjalnie pozwoliło odrzucić doniesienia z ośrodków, które nie mają doświadczenia w leczeniu AHA.

### Ocena skuteczności OBI

W badaniu eksperymentalnym wskazano, iż pozytywną odpowiedź na leczenie OBI (ustabilizowanie lub zatrzymane krwawienia) obserwowano w ciągu 24h od podania dawki inicjującej w przypadku wszystkich ocenianych epizodów ciężkich krwawień. U dużej części leczonych stabilizacja stanu możliwa była nawet w 8. godzinie terapii (95% epizodów, dla których dostępna była ocena w danym punkcie czasowym). Wskazuje to, iż podanie preparatu wywołuje szybki efekt terapeutyczny – co zgodne jest z mechanizmem działania leku, który prowadzi do czasowej substytucji endogennego czynnika VIII i w konsekwencji umożliwia fizjologiczny przebieg kaskady krzepnięcia.

Ostatecznie, kontrolę krwawienia (sukces terapeutyczny) w badaniu eksperymentalnym osiągnięto w przypadku 86% ciężkich krwawień, w tym u 90% leczonych z obecnością przeciwciał anti-pFVIII na początku badania. Wyniki te wskazują, iż obecność inhibitorów skierowanych przeciwko wieprzowemu czynnikowi VIII może modyfikować odpowiedź na terapię, przy czym obecność krążących inhibitorów koryguje się z sukcesem poprzez obserwację poziomu aktywności FVIII i podanie wyższych dawek



OBI. Wśród pacjentów, u których przeciwciała wykształciły się podczas terapii (26% pts) – sukces terapeutyczny odnotowano w przypadku 60% epizodów.

Ze względu na bardzo indywidualny przebieg choroby i odpowiedź na leczenie, ekspozycja na OBI różniła się znacznie pomiędzy pacjentami. U 24 badanych, których krwawienie udało się kontrolować, mediana całkowitej dawki OBI w pierwszych 24 godzinach leczenia wynosiła 485,7 U/kg (zakres 100-2100 U/kg). Mediana indywidualnej dawki wynosiła 200,0 U/kg (zakres 88–400 U/kg; dawka początkowa: 200 U/kg), przy medianie 3,5 infuzji (zakres 1–7) podawanych w odstępie co 7,4 godziny (zakres 3–23 godziny). W przypadku konieczności dłuższego leczenia częstość podań i/lub kolejne dawki OBI ulegały znacznemu zredukowaniu, gdyż dawkowanie preparatu zależy od obserwowanej faktycznej aktywności FVIII i można je dostosowywać do aktualnych potrzeb pacjenta. Gdy przeanalizowano całkowitą ekspozycję na OBI, wśród pacjentów z zatrzymanym krwawieniem, mediana całkowitej dawki wynosiła 1580,0 U/kg (zakres 100–12 194 U/kg), a mediana indywidualnej dawki 116,5 U/kg (zakres 34–400 U/kg). Mediana infuzji 12,5 (zakres 1–57) była podawana przez medianę 6,5 dni (zakres 1–23 dni).

Wyniki badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają wyniki otrzymane w badaniu eksperymentalnym. Wprowadzenie do terapii OBI pozwoliło na osiągnięcie sukcesu terapeutycznego w około 80% przypadków, przy czym należy mieć na uwadze, iż w większości doniesień OBI stosowany był już po niepowodzeniu terapii omijającej (kolejny rzut terapii leczenia epizodu krwawienia), a część krwawień zakwalifikowano jako zagrażające życiu.

W badaniach RWD dawka inicjująca była przeważnie niższa niż w badaniach eksperymentalnych (100 U/kg); potrzebę zmiany postępowania tłumaczono niefizjologiczną aktywnością FVIII (>200%) obserwowaną wcześniej w badaniu eksperymentalnym po podaniu dawki 2-krotnie wyższej. Czas trwania leczenia OBI w badaniach RWD wahał się od 1 do 26 dni, a całkowita liczba infuzji od 1 do 90. Ze względu na odmienny sposób raportowania danych pomiędzy badaniami, nie można jednak w prosty sposób odnieść tych wartości do dawki całkowitej OBI w przeliczeniu na epizod lub pacjenta, jednak wydaje się, że w warunkach RWD była ona finalnie niższa niż w badaniu eksperymentalnym.

Poza pojedynczymi opisami przypadków, nie znaleziono dowodów na stosowanie OBI w podgrupach osób z AHA, które nie mogą być leczone lekiem omijającym, na przykład z powodu wysokiego ryzyka wystąpienia choroby zakrzepowo-zatorowej, należy jednak przyjąć, iż ze względu na charakterystykę wyjściową pacjentów (podeszły wiek, liczne choroby towarzyszące – w tym choroby sercowo-naczyniowe) osoby takie znalazły się w grupie badanej.

### **Ocena skuteczności terapii omijającej (aPCC i/lub rFVIIa)**

W badaniach obserwacyjnych prowadzonych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność hemostatyczna terapii omijającej w rzucie leczenia epizodu krwawienia wynosi około 90%. Intensyfikacja terapii w postaci leczenia sekwencyjnego z zastosowaniem zarówno aPCC jak i rFVIIa stosowana jest u pacjentów, u których nie uzyskano zadawalającej odpowiedzi stosując leki

w monoterapii – ograniczona liczba dowodów naukowych zebranych dla tej formy terapii wskazuje na dużą skuteczność takiego postępowania, jednak wiarygodność doniesień jest mocno ograniczona.

Podobnie jak w przypadku terapii z wykorzystaniem OBI, przebieg procesu terapeutycznego z wykorzystaniem czynników omijających różni się pomiędzy poszczególnymi przypadkami. Raportowana mediana dawki całkowitej dla aPCC waha się pomiędzy 15 000 a 48 000 U (zakres: 6000-68 000), zaś w przypadku rFVIIa wynosi od 309 do 900 µg/kg (zakres: 46-1700). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła natomiast od 2 do 16 dni dla aPCC (zakres: 1-48) zaś dla rFVIIa od 1 do 6 dni (zakres: 1-33). Co istotne, w przypadku zastosowania terapii omijającej nie ma przy tym możliwości dostosowywania dawkowania do poziomu aktywności FVIII, korekty dawki wprowadza się natomiast na podstawie obserwacji stanu pacjenta i oszacowania ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych.

**Tabela 49.**  
Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności obejmujące badania, w których uwzględniono przynajmniej 5 krwawień

Badanie	Sukces terapeutyczny, krwawienia n/N (%)	Krwawienia wtórne, n/N (%)	Dawka całkowita, mediana [zakres]
<b>Badania eksperymentalne</b>			
<b>OBI-1-301/301a</b>	24/28 (86)	17/29 (59)	1580,0 [100–12 194] U/kg
<b>Badania RWD - OBI</b>			
<b>Crea 2017</b>	14/19 (74)	bd	bd
<b>Martin 2016</b>	13/13 (100)	1/4 (25)	bd
<b>Elsworth 2018a</b>	12/14 (86) <sup>b</sup>	bd	216 [100-400] U/kg <sup>c</sup>
<b>Tarantino 2017</b>	5/7 (71)	2/5 (20)	1450 [bd] U/kg
<b>Badania RWD - aPCC</b>			
<b>FEIBHAC</b>	44/50 (88)	bd	bd
<b>Grunewald 2001</b>	3/5 (60)	bd	bd
<b>Holme 2005</b>	7/7 (100)	bd	16 000 [6 300–53 000] U
<b>Sallah 2004</b>	29/34 (85) <sup>b</sup>	bd	Bd
<b>EACH 2</b>	56/60 (93) <sup>b</sup>	bd	30 000 [12 000–56 000] U
<b>F.A.I.R.</b>	97/101 (96)	29/41 (71)	bd
<b>FEIBA PASS</b>	10/10 (100)	bd	bd
<b>Gavva 2016</b>	10/10 (100)	bd	bd
<b>Goudemand 2004</b>	49/55 (89)	bd	bd
<b>Huang 2015</b>	63/74 (85)	bd	bd
<b>Mingot-Castellano 2017</b>	17/17 (100)	bd	48 000 [32 000–68 000] <sup>c</sup> U
<b>SACHA</b>	6/6 (100)	bd	I linia: 620 (433) <sup>d</sup> U/kg
		bd	>I linia: 10 000 U <sup>e</sup>
<b>St-Louis 2010</b>	16/19 (84)	bd	Bd
<b>Schep 2019</b>	52/56 (93)	bd	Bd

Badanie	Sukces terapeutyczny, krwawienia n/N (%)	Krwawienia wtórne, n/N (%)	Dawka całkowita, mediana [zakres]
<b>Sottilotta 2018</b>	5/5 (100)	bd	Bd
<b>Zanon 2012</b>	9/9 (100)	bd	78500 (55321) [21000–158000] U
<b>Zanon 2015</b>	11/11 (100)	bd	15 500 U
<b>Badania RWD – rFVIIa</b>			
<b>ACQUI-7</b>	21/24 (88)	bd	0,9 [0,48–1,79] <sup>c</sup> mg/kg
<b>CARE</b>	9/11 (82)	bd	3,5 [3-7,25] mg
<b>Ng 2006</b>	4/5 (80)	bd	Bd
<b>Ogawa 2017</b>	14/14 (100)	bd	Bd
<b>SACHA</b>	22/27 (81)	bd	bd
<b>Scharf 2011</b>	32/35 (91)	bd	bd
<b>Amano 2017</b>	275/302 (91)	bd	bd
<b>Baudo 2004</b>	18/20 (90)	bd	bolus: 309 [46–1568] µg/kg wlew: 474,5 [266–530] µg/kg
<b>Daughety 2017</b>	6/6 (100)	bd	bd
<b>EACH 2</b>	145/159 (91,2)	bd	84 [24–216] mg
<b>GADEAS</b>	10/11 (91)	bd	bd
<b>HTRS</b>	118/139 (85)	bd	333,5 [165,8–1382,9] µg/kg
<b>Huang 2015</b>	124/138 (90)	bd	bd
<b>Kelkar 2017</b>	3/5 (60)	bd	bd
<b>SACHA</b>	22/27 (81)	bd	0,8 (0,8) <sup>d</sup> mg/kg
<b>Scharf 2011</b>	32/35 (91)	bd	bd
<b>Schep 2019</b>	56/69 (81)	bd	bd
<b>Sottilotta 2018</b>	8/8 (100)	bd	bd
<b>Sumner 2007</b>	50/56 (89)	bd	bd
<b>Zhang 2015</b>	7/12 (58)	bd	22 [8–30] mg
<b>Badania RWD – terapia sekwencyjna</b>			
<b>Gavva 2016</b>	23/23 (100)	bd	bd

a) 4 pacjentów uwzględnionych w badaniu Martin 2016; b) n/N pacjentów; c) mediana [IQR]; d) średnia (SD); e) dotyczy 8 epizodów krwawienia (krwawienie wtórne, które wystąpiło w ciągu 1 roku)

## Ocena bezpieczeństwa OBI

Profil bezpieczeństwa ocenianej interwencji jest co najmniej dobry. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożądanymi w trakcie badania eksperymentalnego były zaparcia, biegunka, hipokaliemia, niedokrwistość oraz obrzęki obwodowe, przy czym nie były one związane z leczeniem a wynikały z ogólnego stanu pacjenta. Jednocześnie, nie obserwowano zdarzeń niepożądanych o szczególnej istotności klinicznej, takich jak zdarzenia zakrzepowo-zatorowe czy małopłytkowość. W trakcie terapii OBI w ramach badania eksperymentalnego doszło do wykształcenia *de novo*

przeciwciał anti-pFVIII u 5 pacjentów, co było przyczyną wyłączenia z badania w 2 przypadkach. Ostatecznie wyłączeni pacjenci zmarli w trakcie leczenia z wykorzystaniem innych form terapii.

Wyniki badań RWD potwierdzają te uzyskane z badań eksperymentalnych i nie dostarczają nowych, niepokojących sygnałów. Wytworzenie lub zwiększenie miana przeciwciał anti-pFVIII krążących w organizmie może modyfikować przebieg leczenia, a wyłącznie w pojedynczych przypadkach prowadzi do niepowodzenia terapii. Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, ze względu na możliwość monitorowania aktywności czynnika VIII obserwowane są niezmiernie rzadko.

### **Ocena bezpieczeństwa terapii omijającej (aPCC i/lub rFVIIa)**

Profil bezpieczeństwa terapii omijającej można określić jako zadawalający. Zdarzenia niepożądane o charakterze ogólnym raportowane w pojedynczych pracach dotyczyły zdarzeń takich jak gorączka, wymioty czy bóle głowy, co bezpośrednio wiązano z stanem ogólnym pacjenta a nie podawanym preparatem.

Do najcięższych zdarzeń związanych z terapią omijającą kwalifikowano natomiast epizody zakrzepowe. Co prawda raportowano je w pojedynczych przypadkach, jednak brak możliwości monitorowania kaskady krzepnięcia, każdorazowo zwiększa ryzyko podania zbyt dużej dawki preparatu niż jest to konieczne, tym samym zwiększając ryzyko zakrzepicy. U części pacjentów objawia się to nieprawidłowościami laboratoryjnymi bez dalszych konsekwencji klinicznych, jednak u niektórych leczonych odnotowano przypadki objawowych epizodów zakrzepowych, w tym niektóre zakończone zgonem. Analiza dostępnych danych wskazuje, iż numerycznie częściej do zdarzeń tych dochodzi po podaniu preparatu aPCC (około 4% leczonych) niż w przypadku rFVIIa (2,2%), co wynikać może z odmiennego mechanizmu działania leków.

Tabela 50.  
Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa

Badanie	Wynik, n/N (%)					
	AE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE ogółem	SAE związane z leczeniem	Zgon spowodowany krwawieniem	Zdarzenia zakrzepowozatorowe
<b>Badania eksperymentalne</b>						
<b>OBI-1-301/301a</b>	27/29 (93)	4/29 (14)	13/29 (45)	bd	3/29 (10)	0/29 (0)
<b>Badania RWD - OBI</b>						
<b>Crea 2017</b>	bd	bd	1/14 (7)	bd	bd	0/14 (0)
<b>Martin 2016</b>	bd	bd	bd	bd	bd	1/4 (25)
<b>Tarantino 2017</b>	bd	bd	bd	bd	2/7 (29)	0/7 (0)
<b>Badania RWD - aPCC</b>						
<b>EACH2</b>	bd	bd	bd	bd	3/63 (5)	3/63 (5)
<b>F.A.I.R.</b>	bd	bd	bd	bd	1/56 (2)	0/56 (0)
<b>FEIBHAC</b>	bd	5/34 (15)	bd	4/34 (12)	bd	4/34 (12)
<b>Gavva 2016</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/10 (0)
<b>Grunewald 2001</b>	bd	bd	bd	bd	1/5 (20)	1/5 (20)
<b>FEIBA PASS</b>	7/10 (70)	2/10 (20)	7/10 (70)	1/9 (11)	0/9 (0)	0/9 (0)
<b>Goudemand 2004</b>	1/19 (5)	bd	bd	0/19 (0)	bd	bd
<b>Holme 2005</b>	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	0/5 (0)	bd	0/5 (0)
<b>Mingot-Castellano 2017</b>	0/10 (0)	bd	bd	bd	bd	0/10 (0)
<b>Zanon 2012</b>	0/7 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
<b>SACHA</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/6 (0)
<b>St-Louis 2010</b>	bd	bd	bd	bd	bd	1/19 (5)
<b>Zanon 2015</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/11 (0)

Badanie	Wynik, n/N (%)					
	AE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE ogółem	SAE związane z leczeniem	Zgon spowodowany krwawieniem	Zdarzenia zakrzepowozatorowe
<b>Sallah 2004</b>	bd	bd	bd	bd	3/34 (9)	bd
<b>Badania RWD - rFVIIa</b>						
<b>ACQUI-7</b>	bd	bd	0/27 (0)	bd	1/27 (4)	0/27 (0)
<b>Amano 2017</b>	19/132 (14)	bd	6/132 (5)	bd	0/132 (0)	3/132 (3)
<b>Baudo 2004</b>	0/15 (0)	bd	bd	bd	0/15 (0)	0/15 (0)
<b>CARE</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/11 (0)
<b>EACH 2</b>	bd	bd	bd	bd	4/174 (2)	5/174 (3)
<b>GADEAS</b>	bd	bd	bd	bd	1/11 (9)	0/11 (0)
<b>Gavva 2016</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/1 (0)
<b>Holme 2005</b>	0/1 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Huang 2015</b>	0 (0)	bd	bd	bd	bd	bd
<b>Sumner 2007</b>	34/61 (56)	bd	bd	bd	bd	4/61 (7)
<b>HTRS</b>	bd	bd	bd	bd	bd	1/139 (1)
<b>Ivanova 2017</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/1 (0)
<b>Kanagasabapathy 2009</b>	bd	bd	bd	bd	0/4 (0)	0/4 (0)
<b>Kelkar 2017</b>	bd	bd	bd	bd	4/5 (80)	bd
<b>Ng 2016</b>	bd	bd	bd	bd	1/5 (20)	1/5 (20)
<b>SACHA</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/28 (0)
<b>Saito 2016</b>	bd	bd	bd	bd	1/4 (25)	0/4 (0)
<b>Zhang 2015</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/12 (0)
<b>Badania RWD – terapia sekwencyjna</b>						
<b>Delgado 2002</b>	bd	0/1 (0)	bd	bd	1/1 (100)	bd

Badanie	Wynik, n/N (%)					
	AE ogółem	AE związane z leczeniem	SAE ogółem	SAE związane z leczeniem	Zgon spowodowany krwawieniem	Zdarzenia zakrzepowozatorowe
<b>Gavva 2016</b>	bd	bd	bd	bd	bd	0/1 (0)
<b>FEIBA PASS</b>	bd	0/21 (0)	bd	1/1 (100)	1/1 (100)	1/1 (100)

## 9. Ograniczenia

W czasie opracowywania analizy klinicznej natrafiono na ograniczenia, które wynikają z obiektywnych przyczyn i mogą wpływać na jej wyniki:

- 1. Nie odnaleziono badań z najwyższego poziomu wiarygodności (badania z randomizacją) oceniających skuteczność i bezpieczeństwo OBI w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA.*
  - Bazę dowodów naukowych dla OBI stanowi jedno badanie eksperymentalne oraz 19 badań prowadzonych w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej (w tym 14 opisów przypadków), w których przeanalizowano łącznie 73 pacjentów. Biorąc pod uwagę, iż ciężkie krwawienie w przebiegu AHA bezpośrednio zagraża życiu, a leczenie tej choroby jest mocno zindywidualizowane, brak randomizowanej próby klinicznej można uznać za akceptowalny oraz podyktowany względami etycznymi.
  - Zaobserwowane efekty zdrowotne w populacji stosującej OBI można uznać za wynik działania interwencji, gdyż w naturalnym przebiegu choroby nie można spodziewać się wystąpienia spontanicznej poprawy i zaprzestania krwawienia, szczególnie u pacjentów, u których AHA przybiera dramatyczny obraz kliniczny.
  - Nie odnaleziono badań eksperymentalnych dla interwencji referencyjnych, co dodatkowo podkreśla wartość i unikatowy charakter badania dla ocenianej interwencji.
- 2. Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących oceniane interwencje. Większość wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa preparatów Obizur, FEIBA oraz NovoSeven pochodziła z badań jednoramiennych, które uniemożliwiają porównawczą analizę wyników.*
  - Terapia AHA jako choroby rzadkiej jest mocno zindywidualizowana. Trudno w tym przypadku przeprowadzić porównanie, ponieważ stosowanie poszczególnych leków różni się między sobą – nawet w podobnych klinicznie przypadkach. Dodatkowo, z tego powodu iż jest to choroba rzadka, utrudniona jest możliwość zebrania wystarczającej bazy dowodowej dla porównania kilku interencji jednocześnie.
- 3. Niska lub umiarkowana jakość prac nierandomizowanych włączonych do analizy – brak konsekwentnego doboru próby, retrospektywny sposób zbierania danych, niepełne raportowanie wyników, niska liczebność próby.*
  - Baza dowodowa dotycząca leczenia pacjentów z AHA jest znikoma ze względu na rzadki charakter choroby. Z tego powodu zdecydowano się włączyć do analizy również badania niższej wiarygodności, w tym serie czy opisy przypadków oraz badania, które zostały opublikowane wyłącznie w postaci doniesień konferencyjnych.
  - Z powodu specyfiki choroby, rozszerzenie kryteriów kwalifikacji do badań z niższego szczebla wiarygodności wydaje się być zasadne.



- 
4. *Odnalezione badania różniły się istotnie w obszarach populacji, interwencji oraz metodyki, zatem kumulacja nie była możliwa.*
- Biorąc pod uwagę brak badań porównawczych w przedmiotowej populacji, wysoką heterogeniczność charakterystyk wyjściowych pacjentów w zakwalifikowanych pracach (co związane jest z samą specyfiką AHA), odmienne definicje punktów końcowych i zastosowanych kryteriów odpowiedzi oraz zróżnicowany okres obserwacji, zdecydowano się na opisowy charakter analizy. Podejście takie wydaje się słuszne.
5. *W wielu odnalezionych publikacjach nie podano żadnych definicji punktów końcowych, w związku z tym często nie można jednoznacznie określić co oznacza leczenie skuteczne. W odnalezionych badaniach stosowano różne skale i definicje punktów końcowych dotyczących skuteczności, co dodatkowo utrudnia wnioskowanie.*
6. *Doniesienia w postaci opisów przypadków mogą dotyczyć tylko ułamka pacjentów leczonych ocenianymi interwencjami, natomiast bardziej prawdopodobne jest to, że publikowane są ciekawe (często trudne i/lub nietypowe) przypadki, w których uzyskano sukces terapeutyczny niż te, w których go nie uzyskano.*
- Przedstawione w niniejszej analizie opisy poszczególnych przypadków należy traktować wyłącznie jako materiał uzupełniający.

## 10. Dyskusja

Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa preparatu rekombinowanego wieprzowego czynnika VIII - susoctocog alfa (Obizur) stosowanego w leczeniu epizodów krwawienia u pacjentów z AHA w porównaniu z terapią omijającą z wykorzystaniem koncentratu rekombinowanego aktywnego czynnika VII (rFVIIa, NovoSeven) i/lub koncentratu aktywowanych czynników zespołu protrombiny (aPCC, Feiba), tj. preparatów stosowanych obecnie w analizowanym wskazaniu.

Analizę kliniczną poprzedzono systematycznym przeglądem literatury, przeprowadzonym zgodnie z wytycznymi AOTMiT [5]. Przeszukano najważniejsze źródła informacji medycznej, zarówno uniwersalne (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, Google Scholar), jak również specyficzne, dotyczące tematyki zaburzeń krzepnięcia. Ze względu na rzadki charakter schorzenia poszukiwano także opisów pojedynczych przypadków, które mogłyby dostarczyć dodatkowych danych w analizowanym obszarze.

Pomimo przeprowadzenia niezwykle szerokiego przeglądu systematycznego nie odnaleziono badań dla porównań bezpośrednich pomiędzy ocenianymi interwencjami a jedyne odnalezione badanie eksperymentalne dotyczyło zastosowania preparatu Obizur. Co prawda, praca ta cechuje się ograniczoną wiarygodnością, ze względu na brak randomizacji i zaślepienia, a co za tym idzie ryzykiem błędu kierunkowego, jednak stanowiła ona podstawę rejestracji preparatu przez agencje regulatorowe i w omawianym wskazaniu jest pracą unikatową, bowiem dane dla tradycyjnie stosowanej terapii omijającej w AHA pochodzą wyłącznie z badań obserwacyjnych. Tym samym, z uwagi na jakość odnalezionych badań oraz różnice w schematach dawkowania – co z kolei bezpośrednio wynika z samego charakteru choroby, przeprowadzenie porównania pośredniego (nawet w uproszczonej formie, bez dostosowania) nie było możliwe. Doniesienia w literaturze potwierdzają jednak, że kwestie różnic w skuteczności poszczególnych preparatów nie stanowią obecnie przedmiotu polemiki, choć wydaje się, że najmniej uprzywilejowana jest tutaj terapia z wykorzystaniem aPCC [1]. Kluczowym elementem w ocenie stosunku korzyści do ryzyka jest jednak bezpieczeństwo tych preparatów, najczęściej rozpatrywane w dwóch aspektach: ryzyka zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i immunogenności preparatów.

Częstość występowania zdarzeń zakrzepowych przy użyciu rFVIIa i aPCC jest uznawana za stosunkowo niską w populacji pacjentów z wrodzoną hemofilią (<1%) jednak wśród pacjentów z AHA zdarzenia te obserwuje się znacznie częściej, ze względu na to, iż stan kliniczny pacjenta z AHA, często z natury niesie ze sobą wysokie ryzyko powikłań z tej grupy [175]. AHA dotyka przede wszystkim osób w podeszłym wieku (>70 r.ż.) [1], tym samym pacjenci z epizodem krwawienia w przebiegu AHA to bardzo obciążona grupa, często ze skomplikowaną historią leczenia i wieloma

cechami, które predysponują do wystąpienia epizodów zakrzepowo-zatorowych (m.in. otyłość, zmniejszona mobilność, wcześniejsze epizody zakrzepowe, zaburzenia sercowo-naczyniowe, inne przyjmowane leczenie) [176]. Jednocześnie zwraca się uwagę na fakt, iż dawkowanie preparatów omijających (głównie aPCC) jest mocno zindywidualizowane, a towarzyszący temu brak możliwości monitorowania aktywności naturalnej kaskady krzepnięcia może prowadzić do podania zbyt dużych dawek, co w konsekwencji doprowadzić może do wystąpienia epizodów zakrzepowych, niekiedy zakończonych zgonem. Obserwacje te potwierdzono także w niniejszej analizie, wskazując jednocześnie, iż numerycznie częściej do tego typu powikłań dochodzi po podaniu preparatu aPCC (około 4% leczonych) niż w przypadku rFVIIa (2,2%), co wynikać może z odmiennego mechanizmu działania leku [176], jak i wspomnianej wcześniej większej dowolności w doborze dawek aPCC. Z kolei w terapii z wykorzystaniem preparatu Obizur, do tej pory opisano wyłącznie odosobnione przypadki zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Co prawda, wysoka i utrzymująca się aktywność czynnika VIII we krwi może predysponować do rozwoju zdarzeń o tym charakterze, jednak w przypadku przedmiotowej interwencji, ze względu na całkowicie inny mechanizm działania, możliwe jest bieżące monitorowanie aktywności tego czynnika i dopasowywanie schematu dawkowania do faktycznych potrzeb, co minimalizuje to ryzyko, jednocześnie pozwalając na optymalizację kosztów terapii.

W odniesieniu do immunogenności preparatów problem ten należy rozważać na kilku płaszczyznach. W przypadku preparatu aPCC, który zawiera śladowe ilości FVIII wielokrotnie opisywano wystąpienie reakcji anamnestycznej (tj. zwiększenie miana inhibitora skierowanego przeciw FVIII w odpowiedzi na podanie preparatu), jednakże do tej pory nie wykazano jasnego związku pomiędzy tym zdarzeniem a słabą odpowiedzią kliniczną na aPCC, choć w dłuższej perspektywie może to dodatkowo wpływać na przebieg terapii immunosupresyjnej [43, 170, 177]. W literaturze nie odnaleziono natomiast doniesień, aby zjawisko immunogenności występowało po podaniu rFVIIa [178]. W przypadku preparatu Obizur, który zawiera rekombinowany czynniki FVIII z fragmentami o pochodzeniu wieprzowym, możliwe jest zarówno wywołanie reakcji *de novo* i wytworzenie przeciwciał anti-pFVIII, ukierunkowanych na czynnik VIII pochodzenia wieprzowego, zwiększenie miana przeciwciał anti-pFVIII krążących już wcześniej w organizmie i/lub zwiększenie miana przeciwciał anti-hFVIII (bardzo rzadko). Jak wskazują doniesienia, obecność krążących przeciwciał skierowanych przeciw pFVIII może wpływać na przebieg leczenia jednak nie przekreśla to skuteczności preparatu. Dotyczy to także ponownego podania preparatu np. w leczeniu kolejnego epizodu krwawienia. Niemniej jednak miano przeciwciał anti-pFVIII to parametr, który należy monitorować podczas terapii preparatem Obizur i zestawiając to z wynikami aktywności FVIII odpowiednio modyfikować dawkowanie - zaobserwowano, bowiem iż leczeni, u których krążą w organizmie przeciwciała anti-pFVIII wymagają zwiększonej podaży preparatu. Ze względu na to, że obecność przeciwciał anti-pFVIII może modyfikować przebieg leczenia, w niektórych opracowaniach sugeruje się, aby leczenie preparatem Obizur rozpoczynać dopiero po potwierdzeniu miana inhibitora pFVIII, szczególnie w przypadku ciężkich, zagrażających życiu krwawień. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w odnalezionych doniesieniach, w których preparat Obizur, w niedługim okresie po wprowadzeniu na rynek, bardzo często stosowany był w  $\geq$ II linii leczenia, po niepowodzeniu lub w przypadku suboptymalnych wyników terapii omijającej. Stanowi to jednak ograniczenie wskazań rejestracyjnych,

gdyż zapisy ChPL produktu nie wskazują na konieczność oznaczenia miana przeciwciał anti-pFVIII przed rozpoczęciem terapii. Co więcej podkreśla się, iż zasadność zastosowania preparatu Obizur na dowolnym etapie leczenia epizodu krwawienia powinna wynikać z indywidualnej oceny stanu pacjenta przez doświadczonego lekarza prowadzącego tj. osądu klinicznego, a nie operać się na detekcji przeciwciał. W ostatnim czasie słusność takiego podejścia potwierdzono w obserwacji Ellsworth 2018 (kontynuacja pracy Martin 2016), w której leczenie OBI wykorzystywano jako terapię I rzutu leczenia epizodu krwawienia. Autorzy wskazują przy tym, iż sugerowany w innych opracowaniach pomiar początkowego miana przeciwciał anti-pFVIII, nie koreluje z ostatecznym wynikiem leczenia i nie może stanowić jego czynnika predykcyjnego [21].

Autorzy wspomnianego wcześniej opracowania, poza oceną przydatności pomiaru miana przeciwciał anti-pFVIII, odnoszą się do jeszcze innej kwestii związanej z podawaniem OBI. W ośrodku, w jakim leczeni byli chorzy, rutynowo stosowano niższą dawkę początkową OBI (100 U/kg) niż ta sugerowana w ChPL (200 U/kg) [21]. To podejście można zaobserwować także w większości pozostałych badań RWD, a dodatkowo jest to spójne z wytycznymi HTRS 2017, w których dawka początkowa może wynosić nawet tylko 50 U/kg [3]. Redukcja dawki początkowej, zgodnie z zebranymi doniesieniami literaturowymi, pozwala na uzyskanie fizjologicznej odpowiedzi na leczenie w postaci wzrostu aktywności FVIII przy jednoczesnej minimalizacji ryzyka zdarzeń zakrzepowych, co będzie miało szczególne znaczenie w populacji docelowej, a dodatkowo prowadzi do oszczędności [21]. Należy pamiętać, iż zastosowanie dawki początkowej 200 U/kg w badaniu klinicznym uwarunkowane było protokołem badania, a nie rzeczywistym zapotrzebowaniem na OBI w czasie leczenia krwawienia (w większości przypadków po zastosowaniu takiej dawki w badaniu obserwowano нефizjologiczny wzrost aktywności czynnika), a główną zaletą OBI jest właśnie możliwość bieżącego dostosowywania dawkowania, z czego korzystają eksperci w codziennej praktyce klinicznej.

Ze względu na mocno zindywidualizowany przebieg terapii epizodów krwawienia w AHA, w tym brak jasnych zależności pomiędzy uzyskiwaną odpowiedzią od rodzaju i nasilenia krwawienia a nawet przyjętą dawką ocenianych preparatów – wydaje się być zasadne, aby udostępnić pacjentom szerokie spektrum opcji terapeutycznych, co umożliwi podjęcie efektywnej i zoptymalizowanej terapii w tej obciążonej grupie chorych.

## 11. Zestawienie weryfikacyjne

Wymaganie	Rozdział	Strona
<b>§ 2.</b>		
<i>Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.</i>	Rozdz. 2.3.1 Aneks A.1	Str. 18 Str. 129
<b>§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:</b>		
1. opis problemu zdrowotnego	Przedstawiony w ramach APD [1]	
2. opis technologii opcjonalnych	Przedstawiony w ramach APD [1]	
3. przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdz. 3 Aneks A.1	Str. 21 Str. 129
4. kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdz. 2.2	Str. 14
5. wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdz. 3.1	Str. 21
<b>§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:</b>		
1. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 14 Str. 172
2. zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdz. 2.2 Aneks B	Str. 14 Str. 172
<b>§ 4.3 Przegląd zawiera:</b>		
1. porównanie z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną, a w przypadku braku refundowanej technologii opcjonalnej – z inną technologią opcjonalną	Rozdz. 2.2	Str. 14
2. wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdz. 3	Str. 21
3. opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks A.1	Str. 129
4. opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdz. 3.1	Str. 21
5. charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdz. 3.2 Aneks B	Str. 29 Str. 172
6. zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdz. 4 Rozdz. 5	Str. 41 Str. 51
7. informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdz. 6	Str. 99
<b>§ 4.4</b>		
Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	n/d	n/d

## 12. Bibliografia

1. Małowicka M., Mikita-Gądek M., Czok K. (2019) OBIZUR® w leczeniu krwawień w nabytej hemofilii typu A. HTA Consulting, Krakow.
2. EMA. (2017) Obizur (susoctocog alfa). Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/obizur-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/obizur-epar-product-information_pl.pdf) (17.1.2019).
3. Kruse-Jarres R, Kempton CL, Baudo F, Collins PW, Knoebl P, Leissing CA, Tiede A, Kessler CM. (2017) Acquired hemophilia A: Updated review of evidence and treatment guidance. *Am. J. Hematol.*
4. Sumner MJ, Geldziler BD, Pedersen M, Seremetis S. (2007) Treatment of acquired haemophilia with recombinant activated FVII: a critical appraisal. *Haemophilia* 13(5):451–461.
5. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. health technology assessment). Wersja 3.0. Dostęp: [http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne\\_hta/2016/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT.pdf](http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf).
6. (2003) Quality assessment for Case series. NICE Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix-4-quality-of-case-series-form2> (17.3.2017).
7. (2016) JBI Critical Appraisal Checklist for Case Reports. Dostęp: [http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI\\_Critical\\_Appraisal-Checklist\\_for\\_Case\\_Reports.pdf](http://joannabriggs.org/assets/docs/critical-appraisal-tools/JBI_Critical_Appraisal-Checklist_for_Case_Reports.pdf) (4.8.2017).
8. Kruse-Jarres R, St-Louis J, Greist A, Shapiro A, Smith H, Chowdary P, Drebes A, Gomperts E, Bourgeois C, Mo M, Novack A, Farin H, Ewenstein B. (2015) Efficacy and safety of OBI-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in subjects with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 21(2):162–170.
9. Oladapo A, Epstein J, Novack A, Farin HD. (2014) The Benefit of FVIII Measurement: Tailored Treatment with Obi-1, a Recombinant Porcine Sequence Factor VIII, in Subjects with Acquired Hemophilia a. *Blood* 124(21):3509–3509.
10. Faulcon LM. (2014) Final Clinical Review - OBIZUR. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/BloodBloodProducts/ApprovedProducts/LicensedProductsBLAs/FractionatedPlasmaProducts/ucm419994.htm> (13.6.2017).
11. Study of Modified Recombinant Factor VIII (OBI-1) in Subjects With Acquired Hemophilia A - Study Results - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01178294> (13.6.2017).
12. Expanded Access to B-Domain Deleted Recombinant Porcine Factor VIII (OBI-1) in the Treatment of Acquired Hemophilia A Due to Factor VIII Inhibitory Auto-antibodies - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01968655> (13.6.2017).
13. EMA. (2015) Assessment report - Obizur, INN Susoctocog alfa. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002792/WC500196886.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002792/WC500196886.pdf) (2.8.2017).
14. Baxalta. (2014) Full Clinical Study Report Synopsis OBI-1-301 and OBI-1-301a. Dostęp: <http://www.shiretrials.com/en/~/-/media/Files/Clinical%20Trials/clinicaltrialsen/Clinical%20Study%20Reports/baxalta-obi-1-301-clinical-study-report-redact.pdf> (13.6.2017).
15. Fosbury E, Drebes A, Riddell A, Chowdary P. (2017) Review of recombinant anti-haemophilic porcine sequence factor VIII in adults with acquired haemophilia A. *Ther Adv Hematol.*
16. EU Clinical Trials Register: 2011-000181-34. Dostęp: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2011-000181-34/results> (31.1.2019).
17. Abou-Ismaïl M, Vuyyala S, Prunty J, Schmaier A, Nayak L. (2019) Short-Term efficacy of recombinant porcine factor VIII in patients with acquired factor VIII inhibitors. *Haemophilia* (25):3.
18. Crea R, Huang J-F, Bajwa N, Gringeri A. (2017) United States Post-Marketing Safety (PMS) Study of rpFVIII in Patients with Acquired Hemophilia A: Preliminary Data. *Blood* 130(Suppl 1):3686.
19. Crea R, Mauric O, Chen J. (2018) Recombinant Porcine Factor VIII Post-marketing Safety Studies in the European Union (EU) and United States (US). *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 2:94–95.
20. Daugherty M, Shatzel J, Deloughery T. (2017) Outcomes in Acquired Hemophilia A Based in the Choice of Hemostatic Agent: A Single Institution Retrospective Cohort Study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* 1:679.
21. Ellsworth P, Chen SL, Key NS, Kasthuri RS, Mooberry MJ, Ma AD. (2018) Recombinant porcine FVIII in acquired hemophilia: Decreased product usage when used upfront, non-utility of baseline porcine Bethesda titer, and confirmation of dosing algorithm. *Blood* (132):2474.



22. Kelkar A, Martial A, Morell J, Sreenivasappa S. (2017) Epidemiology and Management of Acquired Hemophilia A in a Single Hospital System. *Blood* 130(Suppl 1):4870–4870.
23. Martin K, Kasthuri R, Mooberry MJ, Chen S-L, Key NS, Ma AD. (2016) Lower doses of recombinant porcine factor VIII maintain excellent haemostatic efficacy. *Haemophilia* 22(6):e549–e551.
24. Tarantino MD, Cuker A, Hardesty B, Roberts JC, Sholzberg M. (2017) Recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII) for acquired haemophilia A: practical clinical experience of its use in seven patients. *Haemophilia* 23(1):25–32.
25. Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Lévesque H, Marco P, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Knoebl P, EACH2 registry contributors. (2012) Management of bleeding in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) Registry. *Blood* 120(1):39–46.
26. Knoebl P, Marco P, Baudo F, Collins P, Huth-Kühne A, Nemes L, Pellegrini F, Tengborn L, Lévesque H, EACH2 Registry Contributors. (2012) Demographic and clinical data in acquired hemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia Registry (EACH2). *J. Thromb. Haemost.* 10(4):622–631.
27. Zanon E, Pasca S, Santoro C, Gamba G, Siragusa SM, Rocino A, Cantori I, Federici AB, Mameli L, Giuffrida G, Falanga A, Lodigiani C, Santoro RC, Milan M, Ambaglio C, i in. (2018) Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study - the FAIR Registry. *Br. J. Haematol.*
28. Zanon E, Pasca S, Siragusa S, Napolitano M, Santoro C, Mameli L, Rocino A, FAIR Study Group. (2018) Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired haemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry. *Thromb. Res.* 174:24–26.
29. Zanon E, Milan M, Gamba G, Giuffrida G. (2017) Results from Italian registry of activated prothrombin complex concentrate in acquired hemophilia a: The fair study. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis.* 1:159–160.
30. Zanon E, Milan M, Gamba G. (2015) Activated prothrombin complex concentrate in acquired hemophilia A: an Italian registry-THE F.A.I.R. study. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 13(2):103.
31. Negrier C, Voisin S, Baghaei F, Numerof R, Novack A, Doralt JE, Romanov V, Gringeri A, FEIBA PASS Study group. (2016) Global Post-Authorization Safety Surveillance Study: real-world data on prophylaxis and on-demand treatment using FEIBA (an activated prothrombin complex concentrate). *Blood Coagul. Fibrinolysis* 27(5):551–556.
32. Borg JY, Négrier C, Durieu I, Dolimier E, Masquelier AM, Lévesque H, FEIBHAC Study Group. (2015) FEIBA in the treatment of acquired haemophilia A: results from the prospective multicentre French „FEIBA dans l'hémophilie A acquise” (FEIBHAC) registry. *Haemophilia* 21(3):330–337.
33. Gavva C, Hofmann SL, Rambally S, Shen Y-M, Simone ND, Sarode R. (2016) Alternating Activated Prothrombin Complex Concentrate and Recombinant Activated Factor VII in the Successful Treatment of Patients with Acquired Hemophilia A. *Blood* 128(22):4967–4967.
34. Goudemand J. (2004) Treatment of bleeding episodes occurring in patients with acquired haemophilia with FEIBA: the French experience. *Haemophilia* 10(Suppl. 3):70.
35. Grünewald M, Beneke H, Gütthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M. (2001) Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia* 7(2):164–169.
36. Holme PA, Brosstad F, Tjønnfjord GE. (2005) Acquired haemophilia: management of bleeds and immune therapy to eradicate autoantibodies. *Haemophilia* 11(5):510–515.
37. Huang S-Y, Tsay W, Lin S-Y, Hsu S-C, Hung M-H, Shen M-C. (2015) A study of 65 patients with acquired hemophilia A in Taiwan. *J. Formos. Med. Assoc.* 114(4):321–327.
38. Ivanova E, Kostal M, Sadilek P, Zak P, Dulicek P. (2016) Management of acquired hemophilia: a single center experience. Dostęp: [https://www.postersessiononline.eu/pr/aula\\_poster.asp?congreso=732723414&direccion\\_posters=Seleccion&pagina\\_posters=2&ordenacion=n\\_poster&cod\\_congreso\\_integracion=&pst\\_clave=&buscar=&swAcceso=&swAccesoAdmin=&cod\\_congreso\\_aula\\_rel=&busqueda\\_rapida=&tipo=autor&texto=&texto2=&grupo2\\_aula=&grupo=&texto\\_ident=\(30.6.2017\).](https://www.postersessiononline.eu/pr/aula_poster.asp?congreso=732723414&direccion_posters=Seleccion&pagina_posters=2&ordenacion=n_poster&cod_congreso_integracion=&pst_clave=&buscar=&swAcceso=&swAccesoAdmin=&cod_congreso_aula_rel=&busqueda_rapida=&tipo=autor&texto=&texto2=&grupo2_aula=&grupo=&texto_ident=(30.6.2017).)
39. Ivanova E, Kostal M, Sadilek P. (2017) Treatment of acquired hemophilia: a single center experience. *Haemophilia* 23(2):e2.
40. Mingot-Castellano ME, Pérez-Montes R, Canaro M, Marco A, Calle-Gordo V, Heiniger AI. (2017) Successful Treatment of Bleeding in Acquired Hemophilia A with Activated Prothrombin Complex Concentrate in Spain. *Blood* 130(Suppl 1):3688–3688.
41. Ogawa Y, Yanagisawa K, Uchiumi H, Ishizaki T, Mitsui T, Gouda F, Ieko M, Ichinose A, Nojima Y, Handa H. (2017) Clinical characteristics and outcomes of acquired hemophilia A: experience at a single center in Japan. *Int. J. Hematol.* 106(1):82–89.
42. Borg JY, Guillet B, Le Cam-Duchez V, Goudemand J, Lévesque H, SACHA Study Group. (2013) Outcome of acquired haemophilia in France: the prospective SACHA (Surveillance des Auto antiCorps au cours de l'Hémophilie Acquise) registry. *Haemophilia* 19(4):564–570.

43. Sallah S. (2004) Treatment of acquired haemophilia with factor eight inhibitor bypassing activity. *Haemophilia* 10(2):169–173.
44. Schep S, Dijk W van, Beckers EAM, Meijer K, Coppens M, Eikenboom J, Leebeek FWG, Vulpen LFD van, Schutgens REG. (2019) Acquired haemophilia A: 25 years of experience in the Netherlands. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (3):119–120.
45. Smejkal P, Bulikova A, Matyskova M. (2010) Acquired factor VIII inhibitor: report of 19 cases. *Haemophilia* 16(4):1–158.
46. St-Louis J, Meilleur C, Demers C. (2010) Efficacy and safety of repeated doses of aPCC (FEIBA) in elderly patients with acquired hemophilia A and severe bleeding. *Haemophilia* 16(4):3.
47. Sottilotto G, Oriana V, Luise F, Piromalli A. (2018) Ten-year experience of a single center fo acquired haemophilia management. *Blood Transfus* 16(Suppl 4):501.
48. Sottilotto G, Luise F, Oriana V, Piromalli A, Calafiore V, Cutuli V, Nicolosi D, Giuffrida G. (2019) Acquired hemophilia management: Experience of two Centres. *Haemophilia* (25):91–92.
49. Yap E, Lee S, Saw S, Chee Y. (2013) A retrospective study of treatment and outcome of consecutive patients with Acquired Haemophilia A. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 11(2):1032.
50. Zanon E, Barbar S, Brandolin B. (2012) Treatment of bleeding episodes on acquired hemophilia A: a standardized protocol with FEIBA. *Blood Transfus* 10(4):87.
51. Zanon E, Milan M, Gamba G, Ambaglio C, Saggiorato G, Spiezia L, Montani N, Prandoni P. (2015) Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) for the treatment and prevention of bleeding in patients with acquired haemophilia: A sequential study. *Thromb. Res.* 136(6):1299–1302.
52. Borel-Derlon A, Guillet B, Aouba A. (2016) NovoSeven in the treatment of acquired hemophilia A: results from the ACQUI-7 prospective study in France. Dostęp: [http://www.postersessiononline.com/173580348\\_eu/congresos/WFH2016/aula/-PO-W\\_4\\_WFH2016.pdf](http://www.postersessiononline.com/173580348_eu/congresos/WFH2016/aula/-PO-W_4_WFH2016.pdf) (28.6.2017).
53. Derlon AB, Guillet B, Aouba A, Borg JY. (2017) Novoseven in the Treatment of Acquired Haeomophilia A: A results from the Prospective Study (ACQUI-7) in France. *Haemophilia* 23(2):38.
54. Observational Study on the Use of NovoSeven® for Haemostatic Treatment of Bleeding Episodes in Patients With Acquired Haemophilia - Full Text View - ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01285089> (28.6.2017).
55. Amano K, Seita I, Higasa S, Sawada A, Kuwahara M, Shima M. (2017) Treatment of acute bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: analysis of 10-year Japanese postmarketing surveillance data. *Haemophilia* 23(1):50–58.
56. Seita I, Amano K, Higasa S. (2013) Treatment of acute bleeding episodes in acquired haemophilia with recombinant activated factor VII (rFVIIa): analysis from 10-year Japanese post-marketing surveillance. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* 11(2):119.
57. Baudo F, Cataldo F de, Gaidano G, Hemophilia I registry of acquired. (2004) Treatment of acquired factor VIII inhibitor with recombinant activated factor VIIa: data from the Italian registry of acquired hemophilia. *Haematologica* 89(6):759–761.
58. Sun B, Xue F, Feng Y, Sun J, Yu Z, Hou M, Zhang J, Zeng X, Zhao Y, Lian S, Huang M, Niu T, Cui Z, Wu J, Yang R. (2019) Outcome of CARE: a 6-year national registry of acquired haemophilia A in China. *Br. J. Haematol.* 187(5):653–665.
59. Chai-Adisaksopha C, Rattaritramong E, Norasetthada L, Tantiworawit A, Nawarawong W. (2014) Younger age at presentation of acquired haemophilia A in Asian countries: a single-centre study and systematic review. *Haemophilia* 20(3):e205-210.
60. Luis A, Alejandro A, Pierdominici M. (2010) Acquired haemophilia A (AHA): management profiles in Argentina. *Haemophilia* 16(4):2.
61. Ma AD, Kessler CM, Al-Mondhiry HAB, Gut RZ, Cooper DL. (2016) Use of recombinant activated factor VII for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: final analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry acquired hemophilia study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 27(7):753–760.
62. Kessler CM, Ma AD, Al-Mondhiry HAB, Gut RZ, Cooper DL. (2016) Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 27(7):761–769.
63. Kanagasabapathy P, Greensmith H, Bevan DH, Austin S. (2009) Management of acquired haemophilia A - a single centre experience. *International Society in Thrombosis and Haemostasis* 7(2):1162.
64. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Passam FH, Foundouli K, Matalliotakis E, Koutroubakis IE, Kourelis TV, Chalkiadakis G, Manoussos ON. (2002) Acquired inhibitors to coagulation factors in patients with gastrointestinal diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 14(12):1383–1387.
65. Ng HJ, Tan DCL, Lee LH. (2006) Treatment and outcome of acquired haemophilia A with a standard conventional regimen in a cohort without associated conditions. *Haemophilia* 12(4):423–428.



66. Qi X, Zhao Y, Li K, Fan L, Hua B. (2014) Evaluating and monitoring the efficacy of recombinant activated factor VIIa in patients with haemophilia and inhibitors. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 25(7):754–760.
67. Saito M, Kanaya M, Izumiyama K, Mori A, Irie T, Tanaka M, Morioka M, Ieko M. (2016) Treatment of bleeding in acquired hemophilia A with the proper administration of recombinant activated factor VII: single-center study of 7 cases. *Int J Gen Med* 9:393–399.
68. Scharf RE, Gheisari R, Bomke B, Hoffmann T. (2011) Improved prognosis of acquired hemophilia A (AHA): results of the duesseldorf monocenter study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* 9(2):1–970.
69. Stankovic S, Smilevska T, Trakova S. (2014) Acquired Hemophilia A: Presentation of 5 cases. Dostęp: [https://www.postersessiononline.eu/pr/aula\\_foro3.asp?acc\\_hilo=536246716&acc\\_tema=6590&cod\\_foro=669639229&cod\\_congreso=893444240&lugar=congreso&nombre\\_hilo=Acquired%20Hemophilia%20A:%20Presentation%20of%205%20cases&c=&mod\\_cl=\(17.7.2017\)](https://www.postersessiononline.eu/pr/aula_foro3.asp?acc_hilo=536246716&acc_tema=6590&cod_foro=669639229&cod_congreso=893444240&lugar=congreso&nombre_hilo=Acquired%20Hemophilia%20A:%20Presentation%20of%205%20cases&c=&mod_cl=(17.7.2017)).
70. Stankovikj S, Smilevska T, Dejanova V. (2014) Acquired Hemophilia A: Presentation of 5 cases. *Haemophilia* 20(3):3.
71. Zhang X-H, Zhu X-L, Niu T, Sun J, Liu H, Feng R, Yang L-H, Wei Q, Ma Q-H, Wang Q-M, Feng F-E, Fu H-X, Mo X-D, Lv M, Huang X-J. (2015) Combination of FVIII and low-dose rFVIIa improves haemostasis in acquired haemophilia A patients: a collaborative controlled study. *Thromb. Res.* 135(5):835–840.
72. Delgado J, Villar A, Jimenez-Yuste V, Gago J, Quintana M, Hernandez-Navarro F. (2002) Acquired hemophilia: a single-center survey with emphasis on immunotherapy and treatment-related side-effects. *Eur. J. Haematol.* 69(3):158–164.
73. Al-Shbool G, Vakiti A. (2018) Acquired Hemophilia A Presenting as Intramuscular Hematoma. *J Investig Med High Impact Case Rep* 6:.
74. Armstrong E, Poikonen E. (2017) Two Patient Cases of Acquired Hemophilia Treated with Recombinant Porcine Sequence FVIII (rpFVIII, OBIZUR®). Dostęp: <http://www.professionalabstracts.com/isth2017/iplanner/#/presentation/3181> (28.8.2017).
75. Bader H, Singavi A.K., Malec L. (2018) Acquired hemophilia (AH) secondary to endometrial cancer. *Journal of General Internal Medicine* 33:S443.
76. Constantiner M. (2017) Case report: Acquired hemophilia a severe bleeding management.
77. Ewins K, Singleton E, Byrne M, O'Connell N, Ryan K. (2017) A case report of recombinant porcine factor VIII usage in acquired haemophilia A. *Haemophilia* 23(P103):91–92.
78. Herma M, Graf L, Endermann S, Korte W. (2019) Acquired hemophilia A with an exorbitant inhibitor and venous thrombosis: Successful treatment with recombinant porcine FVIII plus recombinant FVIIa and immediate anti-CD20 therapy. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (3):412–413.
79. Kaveney A, Danish M, Philipp C. (2019) Use of recombinant porcine factor VIII in treatment of acquired hemophilia A in four patients. *Haemophilia* 25(S2):3.
80. Lodigiani C, Ferrazzi P, Libre L, Pacetti V. (2017) First Italian Experience of Clinical Use of Obizur, Recombinant Porcine Sequence Factor VIII (RPFVIII), for Acquired Hemophilia A (AHA). Dostęp: <http://www.professionalabstracts.com/isth2017/iplanner/#/presentation/1582> (28.8.2017).
81. Lozier JN, Nghiem K, Lee M, Hodsdon B, Joe G, P Weitzel R, Tisdale JF, Hsieh M. (2014) Acquired haemophilia A after stem cell transplant for sickle cell disease: treatment with recombinant porcine factor VIII (OBI-1) and tolerance induction with rituximab/prednisone. *Haemophilia* 20(2):e185-188.
82. Möhnle P, Pekrul I, Spannagl M, Sturm A, Singh D, Dechant C. (2019) Emicizumab in the Treatment of Acquired Haemophilia: A Case Report. *Transfus Med Hemother* 46(2):121–123.
83. Nguyen S, Teh P, Zhou J, Chang EY, Drygalski A von. (2019) Acquired Hemophilia A (FVIII Deficiency) Associated with Papillary Thyroid Cancer: Treatment with Recombinant Porcine FVIII. *Case Rep Hematol* 2019:9026121.
84. Owen M, Gidley G, Horn EH. (2019) Treatment of acquired haemophilia with recombinant porcine factor VIII: A successful strategy in a patient with unstable angina. *Haemophilia*.
85. Riaz MK, Girnius S, Palascak JE. (2015) Recombinant Porcine Factor VIII, Obi-1, Successfully Controlled Gastrointestinal Bleeding in a Patient with Acquired Hemophilia A. *Blood* 126(23):4676–4676.
86. Rivera Cora NI, Irizarry Delgado F, Merle Ramírez SM, Vera Quiñones J. (2017) Acquired Hemophilia A in an advanced age patient of hispanic origin: a case report. *BMC Res Notes* 10(1):438.
87. Shatzel JJ, Azar S, Scherber R, Gay N, Deloughery TG, VanSandt A, Kruse-Jarres R, Recht M, Taylor JA. (2017) Unexpected pharmacokinetics of recombinant porcine factor VIII in a patient with acquired factor VIII deficiency and spontaneous epidural haematoma. *Haemophilia*.
88. Stemberger M, Möhnle P, Tschöp J, Ney L, Spannagl M, Reincke M. (2016) Successful bleeding control with recombinant porcine factor VIII in reduced loading doses in two patients with acquired haemophilia A and failure of bypassing agent therapy. *Haemophilia* 22(5):e472-474.
89. Stemberger M, Spannagl M, Angstwurm M. (2017) Individualization of Treatment with Recombinant Porcine FVIII (rpFVIII) Depending on Inhibitor Titres in a Patient with Acquired Hemophilia A (AHA). Dostęp: <http://www.professionalabstracts.com/isth2017/iplanner/#/presentation/3174> (28.8.2017).

90. Vanguru VR, Kershaw G, Konda M, Chen VM. (2018) Laboratory monitoring issues in recombinant porcine FVIII replacement in acquired haemophilia A. *Haemophilia* 24(2):e70–e74.
91. Zanon E, Spiezia L, Campello E, Pasca S, Saggiorato G, Bulato C, Simoni P. (2019) Three successful cases of aha patients presenting severe cardiovascular diseases treated with susoctocog-alfa (rpFVIII): A single centre experience. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (3):412.
92. Aguirre-Valencia D, Echeverri A, Posso-Osorio I, Bonilla-Abadía F, Cañas CA, Tobón GJ. (2018) Acquired haemophilia A secondary to systemic lupus erythematosus: favourable response to rituximab. *Modern Rheumatology Case Reports* 2(2):153–156.
93. Al-Banaa K, Alhillan A, Hawa F, Mahmood R, Zaki A, El Abdallah M, Zimmerman J, Musa F. (2019) Emicizumab Use in Treatment of Acquired Hemophilia A: A Case Report. *Am J Case Rep* 20:1046–1048.
94. Begue G, Campregher G, Baduel C. Successful treatment with Rituximab in a patient with acquired FVIII inhibitor. *Haemophilia* 16(1):.
95. Ceglarek B, Wasilewski R, Bykowska K, Sikorska A, Baran B, Odnoczko E, Wiszniewski A, Windyga J. (2015) Acquired hemophilia in patient with chronic myelomonocytic leukemia (CMML1)-a case report. *International Society on Thrombosis and Haemostasis* (13):363.
96. Czempik PF, Krzych ŁJ. (2018) Acquired haemophilia A imitating uterine tumour in a patient with de novo diagnosis of hepatitis C. *Anestezjologia Intensywna Terapia* 50(2):170–172.
97. Davey P, Allen H. (2018) Acquired haemophilia A: a rare cause of postpartum haemorrhage. *N. Z. Med. J.* 131(1487):111–115.
98. Dunkley SM, Yang K. (2009) The use of combination FEIBA and rFVIIa bypassing therapy, with TEG profiling, in uncontrollable bleeding associated with acquired haemophilia A. *Haemophilia* 15(3):828–830.
99. Dutka M, Wądołowska A, Mital A, Topolewska I. (2015) Nabyta hemofilia w przebiegu gruźlicy płuc — opis przypadku. *Journal of Transfusion Medicine* 8(1):19–22.
100. Eckel F, Moessmer G, Kock H-J, Spannagl M. (2004) Severe postoperative bleeding due to acquired haemophilia. *European Journal of Anaesthesiology* 21:327–329.
101. Gamba G, Montani A, Trincherio A, Pecci A. (2010) Efficacy and safety of factor VIII inhibitor by-passing activity (FEIBA) in high thrombotic risk patients with acquired haemophilia (AH). *Haemophilia* 16(4):1–158.
102. Gupta S, Mahipal A. (2007) A case of Acquired Hemophilia Associated With Bullous Pemphigoid. *American Journal of Hematology* 82:502.
103. Imashuku S, Kudo N, Kubo K, Saigo K, Okuno N, Tohyama K. (2012) Rituximab for managing acquired hemophilia A in a case of chronic neutrophilic leukemia with the JAK2 kinase V617F mutation. *J Blood Med* 3:157–161.
104. Kapelko-Słowik K. (2013) Nabyty inhibitor czynnika VIII w przebiegu raka prostaty u 71-letniego mężczyzny – opis przypadku. *Acta Haematologica Polonica* 44(2):153–155.
105. Lak M, Sharifian RA, Karimi K, Mansouritorghabeh H. (2010) Acquired hemophilia A: clinical features, surgery and treatment of 34 cases, and experience of using recombinant factor VIIa. *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* 16(3):294–300.
106. Mauro E, Garlatti Costa E, Zanier A, Maset M, Ermacora A, Gherseti M, Casarin P. (2019) Acquired Haemophilia A. Which is the best therapeutic choice in older adults? Single center study of 4 cases. *Reumatismo* 71(1):37–41.
107. Meiklejohn DJ, Watson HG. (2001) Acquired haemophilia in association with organ-specific autoimmune disease. *Haemophilia* 7(5):523–525.
108. Onishi I, Kayahara M, Munemoto M, Sakai S, Makino I, Hayashi H, Nakagawara H, Tajima H, Takamura H, Kitagawa H, Tani T, Ohta T. (2013) Management of postoperative hemorrhage associated with factor VIII inhibitor: report of a case. *Surg. Today* 43(9):1058–1061.
109. Patel N, Wyrko Z, Naqvi S, Croft A. (2014) Acquired haemophilia A: the importance of early recognition in cases of spontaneous bleeding in the elderly. *BMJ case reports*.
110. Rodeghiero F, Castronovo S, Dini E. (1982) Disseminated intravascular coagulation after infusion of FEIBA (factor VIII inhibitor bypassing activity) in a patient with acquired haemophilia. *Thromb. Haemost.* 48(3):339–340.
111. Saito M, Senjo H, Kanaya M, Izumiyama K, Mori A, Tanaka M, Morioka M, Ieko M. (2018) Acquired hemophilia A developing cerebral infarction 36 days after the frequent administration of bypass hemostatic agents. *Hematol Rep* 10(3):.
112. Sokołowska B, Walter-Croneck A, Gromek T, Dmoszyńska A. (2011) Hemofilia nabyta i zagrażające życiu krwawienia – trudny problem kliniczny dotyczący nie tylko mężczyzn, ale również kobiet. *Acta Haematologica Polonica* 42(3):583–591.
113. Wrobel M, Comio E, Gay V, Baroudi N, Meyer P, Chuniaud-Louche C, Hacini M, Pica GM. (2016) Myelofibrosis and acquired hemophilia A: a case report. *J Med Case Rep* 10:.
114. Yamaguchi T, Kudo N, Endo S, Usui T, Imashuku S. (2018) Management of Acquired Hemophilia A in Elderly Patients. *Case Rep Hematol* 2018:.
115. Zawilska K, Zawilski J. (2016) Zabiegi operacyjne u chorego z nabytą hemofilią A w przebiegu choroby nowotworowej — opis przypadku. *Journal of Transfusion Medicine* 9(4):125–129.

116. Zdziarska J, Skotnicki AB. (2015) Nabyta hemofilia u młodej kobiety 2 miesiące po porodzie — opis przypadku. *Journal of Transfusion Medicine* 8(1):16–18.
117. Appelman I, Biermann C, Hartig I, Berdel WE, Mesters R. (2011) Acquired haemophilia in a patient with discoid lupus. *Ann. Hematol.* 90(1):119–120.
118. Uğur Bilgin A, Özcan M, Ayyıldız E, İlhan O. (2014) The Treatment of Acquired Hemophilia with Combination Therapy of Immunosuppressives and Immunoabsorption. *Turk J Haematol* 31(2):194–196.
119. Bilic E, Bilic E, Zagar M. (2010) Acquired hemophilia in patient previously diseased from myasthenia gravis: case report. *Haemophilia* 16(4):1.
120. Biss T, Crossman L, Neilly I, Hanley J. (2003) An acquired factor VIII inhibitor in association with a myeloproliferative/myelodysplastic disorder presenting with severe subcutaneous haemorrhage. *Haemophilia* 9(5):638–641.
121. Chang C-W, Yeh J-T, Wang S-Y, Ouyang C-H, Liao C-H, Kuo I-M, Chen C-H, Yuan K-C, Hsu Y-P. (2013) Persistent surgical wound bleeding: A rare condition related to acquired hemophilia A. *Formosan Journal of Surgery* 4(46):135–139.
122. Chijiwa C, Kamata M, Fukuyasu A, Shono Y, Takeoka S, Tateishi M, Fukaya S, Hayashi K, Tanaka T, Ishikawa T, Ohnishi T, Saito K, Ishii N, Hashimoto T, Tada Y. (2018) A case of acquired haemophilia A in a patient with bullous pemphigoid and review of the Japanese literature. *Eur J Dermatol* 28(3):422–423.
123. Ciacma A, Langie T, Zając K, Pabian W. Acquired haemophilia in parturient. Case report. *Anestezjologia Intensywna Terapią*.
124. Conesa V, Mompel A, Lopez F, Marín F, Ruiz J, Navarro F, Gomez A. (2002) Effective treatment with recombinant factor VIIa of severe bleeding due to acquired factor VIII inhibitor and acquired thrombocytopenia. *Am. J. Hematol.* 70(4):329–330.
125. Coppola A, Tufano A, Cimino A. (2010) Managing haemorrhagic and thromboembolic risk in patients with acquired haemophilia. *Haemophilia* 16(4):1–158.
126. Di Capua M, Coppola A, Nardo A, Cimino E, Di Minno MND, Tufano A, Mormile R, Burzo ML, Di Minno G, Cerbone AM. (2015) Management of bleeding in acquired haemophilia A with recombinant activated factor VII: does one size fit all? A report of four cases. *Blood Transfus* 13(2):328–332.
127. Divanon F, Hecquard C, Borel-Derlon A. (2002) Experience with use of recombinant activated factor VII. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 27:133–138.
128. Dragani A, Di Bartolomeo E, La Barba G, Cavoni A, Lanzillotta P, Guizzardi G, Davi G. (2004) Recombinant activated factor VII therapy in acquired hemophilia of the elderly. *Aging Clin Exp Res* 16(6):487–489.
129. Drobiecki A, Pasiarski M, Hus I, Sokołowska B, Wątek M. (2013) Acquired hemophilia in the patient suffering from rheumatoid arthritis: case report. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 24(8):874–880.
130. Ferrari A, Conte E, Troccoli ML, Nobili F, Marziani R, Roberti C, Mossa B, Mazzucconi M, Lukic A, Moscarini M. (2012) Acquired haemophilia in severe pelvic endometriosis: a new association? *Haemophilia* 18(1):e31-32.
131. Fontana M, Colombi S, Pergolini P, Brustia A. (2000) Continuous infusion of recombinant activated factor vii provides successful treatment for severe hematuria due to nephrolithiasis in a patient with acquired hemophilia. 96:82b.
132. Franchini M, Gandini G, Di Paolantonio T, Mariani G. (2005) Acquired hemophilia A: a concise review. *Am. J. Hematol.* 80(1):55–63.
133. Freedman J, Rand ML, Russell O, Davis C, Cheatley PL, Blanchette V, Garvey MB. (2003) Immunoabsorption may provide a cost-effective approach to management of patients with inhibitors to FVIII. *Transfusion* 43(11):1508–1513.
134. Górka-Kosicka M, Paluszkiwicz P, Krasowska D, Dmoszyńska A, Windyga J. (2013) Krwotok pooperacyjny u chorej z pęcherzyką liściastą i niezdiagnozowaną nabytą hemofilią A. *Hematologia* 4(1):71–75.
135. Guerin V, Chossat I, Dutronc H, Dubreuil M, Valentin F. (2002) Recombinant FVIIa in the treatment of bleeding in acquired hemophilia. *Am. J. Hematol.* 70(4):333.
136. Hendelmeier M, Scharrer I, Goldmann G, Marquardt N, Oldenburg J. (2014) Case Report of a rare bleeding disorder: Acquired hemophilia A and acquired FXIII deficiency. *Haemophilia* 20(3):4.
137. Jang. (2014) A bloody maze: Acquired Hemophilia A manifesting as a spontaneous Intramuscular Hematoma. *Journal of the American Geriatrics Society*.
138. Kalro AK, Currie B, Szabo F. (2012) Acquired haemophilia A treated with Rituximab in a patient with prostatic melioidosis. *Haemophilia* 18(3):e74-75.
139. Kleinman MB. (2002) Anti-inhibitor coagulant complex for the rescue therapy of acquired inhibitors to factor VIII: case report and review of the literature. *Haemophilia* 8(5):694–697.
140. Kreuter M, Retzlaff S, Enser-Weis U, Berdel WE, Mesters RM. (2005) Acquired haemophilia in a patient with gram-negative urosepsis and bladder cancer. *Haemophilia* 11(2):181–185.
141. Link A, Stephan B, Shenk J. (2013) Is a long-time cost-intensive blood coagulation and immunosuppressive management in principle justified in patients with acquired hemophilia A? - Critical insights. *57th Annual Meeting of the GTH (P2-32):A34*.

142. Losos M, Scrape S, Joshi S, Shmookler A, Chen J. (2016) The tipping point: The critical role of therapeutic apheresis in a case of refractory acquired hemophilia. *J Clin Apher.*
143. Makris M, Hampton KK, Preston EE. (2001) Failure of recombinant FVIIa as treatment for abdominal bleeding in acquired hemophilia. *American Journal of Hematology* 66(66–71):.
144. Marietta M, Pozzi S, Luppi M, Bertesi M, Cappi C, Morselli M, Torelli G. (2003) Acquired haemophilia in HIV negative, HHV-8 positive multicentric Castleman's disease: a case report. *Eur. J. Haematol.* 70(3):181–182.
145. Mazzucconi MG, Bizzi L, Giorgi A, Morano SG, Peraino M, Russo M, Alimena G. (2001) Postpartum inhibitor to factor VIII: treatment with high-dose immunoglobulin and dexamethasone. *Haemophilia* 7(4):422–427.
146. McPherson J, Sutcharitchan P, Lloyd J, Street A, Nelleman Jorgensen L, Yang SI. (2000) Experience with continuous infusion of recombinant activated factor VII in the Asia-Pacific region. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 11 Suppl 1:S31-34.
147. Messaoudi R, Bensahli A, Cherif-Hosni A, Rahal Y, Belaldj D, Touhami H. (2014) Acquired hemophilia postpartum. *Haemophilia* 20(3):3.
148. Miranda GG, Rodgers GM. (2009) Treatment of an acquired factor VIII inhibitor with sequential recombinant factor VIIa and FEIBA. *Haemophilia* 15(1):383–385.
149. Mormile S, Marbet GA, Haefliger IO. (2008) Unexpected bleeding following eyelid tumor resection leading to the rare diagnosis of acquired haemophilia. *Klin Monbl Augenheilkd* 225(5):424–426.
150. Nowacka E, Krawczyńska-Wichrzycka R, Teliga-Czajkowska J, Czajkowski K, Mayzner-Zawadzka E, Schubert W, Więch K. (2005) Recombinant factor VIIa for severe bleeding during cesarean section for quadruplet pregnancy. Case report. *Anestezjologia Intensywna Terapia.*
151. Papadaki HA, Xylouri I, Valatas W, Petinarakis J, Kontopoulou I, Eliopoulos GD. (1998) Severe acquired hemophilia A successfully treated with activated recombinant human factor VII. *Ann. Hematol.* 77(3):123–125.
152. Raval M, Kallamadi R, Bande D. (2012) A rare case of acquired hemophilia A associated with myelodysplastic syndrome. *Int J Clin Exp Med* 5(3):262–266.
153. Santoro RC, Prejanò S. (2009) Postpartum-acquired haemophilia A: a description of three cases and literature review. *Blood Coagul. Fibrinolysis* 20(6):461–465.
154. Sato T, Hagiwara K, Chikazoe J, Nakagawa Y, Akiyama O. (2004) A case of acquired hemophilia caused by factor VIII inhibitor with rheumatoid arthritis, successfully treated with immunosuppressive treatment and recombinant activated factor VII. *Mod Rheumatol* 14(4):320–322.
155. Shafi T, Jeha MT, Black L, Al Douri M. (1997) Severe acquired haemophilia A treated with recombinant factor VIIa. *Br. J. Haematol.* 98(4):910–912.
156. Sharma R, Dash SK, Chawla R, Kansal S, Agrawal DK, Dua H. (2013) Acquired hemophilia complicated by cardiorenal syndrome type 3. *Indian J Crit Care Med* 17(6):378–381.
157. Skorupa A, Arct-Danielak D, Graniewski J. (2008) Zastosowanie rekombinowanego czynnika VIIa w terapii ciężkich krwotoków położniczych - doświadczenie własne. *Perinatologia, Neonatologia i Ginekologia* 1(1):73–78.
158. Sokołowska B, Kozłowska J, Kozioł M. (2015) Hemofilia nabyta w przebiegu amyloidozy leczonej zabiegami autoprzeszczepienia szpiku kostnego – opis dwóch przypadków. *Acta Haematologica Polonica* 46:88.
159. Spanavello M, Rowell J, Zeissink B. (2010) Acquired haemophilia following pegylated-interferon therapy. *Haemophilia* 16(10):.
160. Stockschröder M, Ruf L, Linderer A, Schroeder T, Knoefel WT, Haas R, Giers G, Gerhardt A, Sucker C, Zott RB, Scharf RE. (2009) Induction of tolerance after combined immunosuppression and adsorption in two patients with acquired haemophilia after severe haemorrhages controlled by sequential administration of rFVIIa and FEIBA. *Thromb. Haemost.* 101(3):586–590.
161. Teh A, Leong KW, Bosco J. (1995) Acquired Haemophilia - A Therapeutic Challenge. *Medical Journal of Malaysia* 50(2):166–170.
162. Theodossiadis G, Tsevrenis V, Nomikou E, Dadiotis L, Kontopoulou-Griva I. (2001) Surgery-associated acquired hemophilia A. *Ann Hematol* 80(11):691–693.
163. Verma R, Noack J, Vemuri R, Loehrke ME. (2011) Acquired factor VIII inhibitor (acquired hemophilia A) presenting as spontaneous blood-filled scrotum. *South. Med. J.* 104(5):368–370.
164. Xu Y, Zhang X, Zhao Y. (2013) Successful treatment of a patient with acquired haemophilia A with a combination of a low-dose rituximab and recombinant human FVIIa. *The Official Journal of the World Federation of Hemophilia* 19:84–102.
165. Zozulya NI, Kumskova MA, Lukina EA, Ponomarev RV, Galstyan GM, Gorgidze LA, Savchenko VG. (2017) Successful Pregnancies in Acquired Hemophilia Patient. *Blood* 130(Suppl 1):4888–4888.
166. Hay CRM, Sharpe T, Dolan G. (2017) Use of the UKHCDO Database for a postmarketing surveillance study of different doses of recombinant factor VIIa in haemophilia. *Haemophilia* 23(3):376–382.
167. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych |. Dostęp: <http://www.urpl.gov.pl/pl> (10.6.2019).
168. EMA. European Medicines Agency. Dostęp: <http://www.ema.europa.eu> (10.6.2019).



169. FDA. US Food and Drug Administration. Dostęp: <https://www.fda.gov/default.htm> (10.6.2019).
170. VigiAccess. Dostęp: <http://www.vigiaccess.org/> (10.6.2019).
171. EMA. (2018) Obizur. Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/obizur> (31.5.2019).
172. EMA. (2018) Factor VIII medicines: no clear and consistent evidence of difference in risk inhibitor development between classes. Text, Dostęp: <https://www.ema.europa.eu/en/news/factor-viii-medicines-no-clear-consistent-evidence-difference-risk-inhibitor-development-between> (7.6.2019).
173. Burness CB, Scott LJ. (2016) Susoctocog Alfa: A Review in Acquired Haemophilia A. *Drugs* 76(7):815–821.
174. Mannucci PM, Franchini M. (2017) Porcine recombinant factor VIII: an additional weapon to handle anti-factor VIII antibodies. *Blood Transfus* 15(4):365–368.
175. Abshire T, Kenet G. (2008) Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors. *Haemophilia* 14(5):898–902.
176. Neufeld EJ, Négrier C, Arkhammar P, Benchikh el Fegoun S, Simonsen MD, Rosholm A, Seremetis S. (2015) Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications. *Blood Rev.* 29 Suppl 1:S34–41.
177. Perry D, Berntorp E, Tait C, Dolan G, Holme PA, Laffan M, Lassila R, Mumford A, Pasi J, Wilde J, Will A, Yee TT. (2010) FEIBA prophylaxis in haemophilia patients: a clinical update and treatment recommendations. *Haemophilia* 16(1):80–89.
178. Benchikh El Fegoun S., Cooper D.L., Rojas-Rios A., Seremetis S., Négrier C., Neufeld E.J. (2018) Recombinant activated factor VII: 20-year safety update including >5 million administered doses. *Haemophilia* 24((Benchikh El Fegoun S.) Novo Nordisk Health Care AG, Zürich, Switzerland):45–46.
179. Schulman S, Kearon C, Subcommittee on Control of Anticoagulation of the Scientific and Standardization Committee of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. (2005) Definition of major bleeding in clinical investigations of antihemostatic medicinal products in non-surgical patients. *J. Thromb. Haemost.* 3(4):692–694.

## 13. Spis tabel

Tabela 1.	Szczegółowy zakres analizy klinicznej – schemat PICO .....	12
Tabela 2.	Schemat oceny i interpretacji skuteczności terapeutycznej w oparciu o dane prezentowane w opisach przypadków [4].....	16
Tabela 3.	Badania eksperymentalne/obserwacyjne włączone do analizy .....	23
Tabela 4.	Opisy przypadków włączone do analizy .....	25
Tabela 5.	Szczegółowa charakterystyka pacjentów włączonych do badania OBI-301/301a.....	30
Tabela 6.	Czteropunktowa skala oceny odpowiedzi na leczenie w badaniu OBI-1-301/301a.....	41
Tabela 7.	Ocena odpowiedzi na leczenie pierwotnych epizodów krwawienia w pierwszych 24 godzinach od podania OBI w badaniu OBI-1-301/301a .....	42
Tabela 8.	Sukces terapeutyczny w leczeniu pierwotnych epizodów krwawienia w badaniu OBI-1-301/301a .....	42
Tabela 9.	Kontrola krwawienia epizodów współwystępujących i/lub wtórnych w badaniu OBI-1-301/301a ( <i>post-hoc</i> ) .....	43
Tabela 10.	Ocena skuteczności hemostatycznej i sukcesu terapeutycznego w populacji pacjentów z obecnością przeciwciał anty-pFVIII w badaniu OBI-1-301/301a .....	44
Tabela 11.	Ekspozycja na OBI w populacji pacjentów w badaniu OBI-1-301/301a, u których pierwotne krwawienie zostało zatrzymane.....	45
Tabela 12.	Ekspozycja na OBI w populacji pacjentów w badaniu OBI-1-301/301a, uwzględniająca wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do badania (N=29).....	45
Tabela 13.	Redukcja dawki OBI na różnych etapach leczenia w badaniu OBI-1-301/301a ( <i>post-hoc</i> ) .....	45
Tabela 14.	Mediana dawki leczenia w zależności od poziomu inhibitora pFVIII w badaniu OBI-1-301/301a .....	46
Tabela 15.	Docelowy poziom aktywności FVIII w badaniu OBI-1-301/301a.....	46
Tabela 16.	Mediana poziomu aktywności FVIII w odpowiedzi na OBI u pacjentów z AHA w badaniu OBI-1-301/301a.....	46
Tabela 17.	Wpływ przeciwciał anty-pFVIII na wzrost poziomu aktywności FVIII u pacjentów z AHA leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a .....	47
Tabela 18.	TEAE ogółem w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a.....	47
Tabela 19.	Zgony w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a.....	48
Tabela 20.	TEAE szczegółowe raportowane u $\geq 20\%$ populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a.....	48
Tabela 21.	TEAE o szczególnej istotności klinicznej raportowane w populacji pacjentów leczonych OBI w badaniu OBI-1-301/301a .....	49
Tabela 22.	Immunogenność OBI wśród pacjentów leczonych w badaniu OBI-1-301/301a.....	50
Tabela 23.	Sukces terapeutyczny w leczeniu pierwotnych (kwalifikujących) epizodów krwawienia – badania RWD dla OBI .....	52
Tabela 24.	Krwawienia wtórne w populacji pacjentów, u których osiągnięto sukces terapeutyczny - badania RWD dla OBI .....	52
Tabela 25.	Ekspozycja na OBI - badania RWD.....	54
Tabela 26.	Poziom aktywności FVIII - badania RWD dla OBI .....	55
Tabela 27.	Zgony w populacji pacjentów leczonych OBI - badania RWD .....	56
Tabela 28.	TEAE o szczególnej istotności klinicznej raportowane w populacji pacjentów leczonych OBI - badania RWD .....	57
Tabela 29.	Immunogenność OBI wśród pacjentów leczonych w badaniu Martin 2016 (badanie RWD) .....	57
Tabela 30.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa OBI przedstawione w poszczególnych opisach przypadków.....	59
Tabela 31.	Skuteczność hemostatyczna aPCC – badania RWD .....	64
Tabela 32.	Krwawienia wtórne w populacji pacjentów, u których osiągnięto sukces terapeutyczny po zastosowaniu aPCC – badania RWD.....	65
Tabela 33.	Ekspozycja na aPCC – badania RWD.....	67

Tabela 34.	Bezpieczeństwo aPCC w badaniach RWD .....	69
Tabela 35.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa aPCC przedstawione w poszczególnych opisach przypadków.....	72
Tabela 36.	Skuteczność hemostatyczna rFVIIa – badania RWD .....	76
Tabela 37.	Skuteczność hemostatyczna rFVIIa w zależności od wielkości dawki inicjującej i interwału pomiędzy dawkami [55].....	78
Tabela 38.	Ekspozycja na rFVIIa – badania RWD .....	79
Tabela 39.	Bezpieczeństwo rFVIIa w badaniach RWD .....	81
Tabela 40.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa rFVIIa przedstawione w poszczególnych opisach przypadków.....	84
Tabela 41.	Skuteczność hemostatyczna terapii sekwencyjnej rFVIIa z aPCC – badania RWD.....	94
Tabela 42.	Ekspozycja na poszczególne składniki terapii sekwencyjnej rFVIIa/aPCC – badania RWD .....	95
Tabela 43.	Bezpieczeństwo terapii sekwencyjnej rFVIIa i aPCC – badania RWD .....	96
Tabela 44.	Wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa terapii sekwencyjnej rFVIIa/aPCC przedstawione w poszczególnych opisach przypadków.....	98
Tabela 45.	Liczba zgłaszanych reakcji niepożądanych po podaniu preparatu Obizur – baza VigiBase stan na dzień: 18.02.2020 [170].....	100
Tabela 46.	Liczba zgłaszanych reakcji niepożądanych po podaniu preparatu NovoSeven – baza VigiBase stan na dzień: 18.02.2020 [170].....	100
Tabela 47.	Liczba zgłaszanych reakcji niepożądanych po podaniu preparatu FEIBA NF – baza VigiBase stan na dzień: 18.02.2020 [170].....	102
Tabela 48.	Opis przeglądów systematycznych w populacji z hemofilią nabytą .....	103
Tabela 49.	Podsumowanie wyników dotyczących skuteczności obejmujące badania, w których uwzględniono przynajmniej 5 krwawień .....	106
Tabela 50.	Podsumowanie wyników dotyczących bezpieczeństwa .....	109
Tabela 51.	Przeszukanie MEDLINE przez PubMed.....	129
Tabela 52.	Przeszukanie Cochrane Library .....	130
Tabela 53.	Przeszukanie Embase.....	132
Tabela 54.	Przeszukanie źródeł dodatkowych .....	133
Tabela 55.	Szczegółowa przyczyna wykluczenia badań na podstawie pełnych tekstów.....	135
Tabela 56.	Ocena wiarygodności włączonych opisów przypadków .....	257
Tabela 57.	Ocena wiarygodności przeglądu systematycznego narzędziem AMSTAR-II .....	263
Tabela 58.	Definicja ciężkiego krwawienia .....	264
Tabela 59.	Definicja punktu końcowego: skuteczność hemostatyczna/kontrola krwawienia.....	265
Tabela 60.	Definicja punktu końcowego: Dawka całkowita .....	266
Tabela 61.	Definicja punktu końcowego: Sukces terapeutyczny.....	266
Tabela 62.	Definicja punktu końcowego: Krwawienie współwystępujące.....	266
Tabela 63.	Definicja punktu końcowego: Krwawienie wtórne .....	267
Tabela 64.	Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT .....	268
Tabela 65.	Skala zaproponowana przez NICE do oceny metodologicznej badań jednoramiennych .....	269
Tabela 66.	Skala JBI do oceny wiarygodności metodologicznej opisów przypadków (ang. <i>The Joanna Briggs Institute Case Reports Critical Appraisal tool</i> ).....	269
Tabela 67.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne.....	270
Tabela 68.	Formularz do charakterystyki badań eksperymentalnych.....	273
Tabela 69.	Formularz do charakterystyki badań obserwacyjnych .....	274
Tabela 70.	Formularz do charakterystyki opisów przypadków .....	275
Tabela 71.	Formularz do ekstrakcji danych – dane dychotomiczne .....	275
Tabela 72.	Formularz do ekstrakcji danych – dane ciągłe.....	275
Tabela 73.	Formularz do ekstrakcji danych – opisy przypadków (badania dla preparatu OBI).....	276
Tabela 74.	Formularz do ekstrakcji danych – opisy przypadków (badania dla preparatu rFVIIa i aPCC) .....	276

## 14. Spis rysunków

Rysunek 1. Schemat selekcji badań zgodnie z PRISMA.....	22
---	----



## Aneks A. Wyniki wyszukiwania

### A.1. Przeszukanie baz informacji medycznej

Tabela 51.  
Przeszukanie MEDLINE przez PubMed

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	acquired	345726
#2	hemophilia	29122
#3	hemophilias	142
#4	haemophilias	63
#5	haemophilia	29122
#6	"blood coagulation disorders"	15955
#7	"blood coagulation disorder"	83
#8	"blood clotting disorder"	23
#9	"blood clotting disorders"	63
#10	"haemophilia A"	3382
#11	"Haemophilia As"	30
#12	Haemophilia classic	201
#13	"Factor VIII deficiency"	399
#14	"Factor 8 deficiency"	247
#15	"Hemophilia A" [MeSH Terms]	20366
#16	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	43965
#17	#1 AND #16	3788
#18	susoctocog alfa	6
#19	recombinant pFVIII	17
#20	rpFVIII	10
#21	r-pFVIII	3
#22	Porcine recombinant factor VIII	174
#23	Obizur	10
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	185
#25	aPCC	11530
#26	FEIBA	383

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#27	factor eight inhibitor bypassing activity	234
#28	antiinhibitor coagulant complex	216
#29	factor VIII inhibitor bypassing activity	248
#30	Factor VIII Inhibitor Bypassing Agent	62
#31	factor VIII inhibitor bypassing fraction	216
#32	AICC complex	216
#33	anti-inh bitory coagulant complex	217
#34	Activated Prothrombin Complex Concentrates	472
#35	"Feiba"[Supplementary Concept]	0
#36	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	12054
#37	rFVIIa	2423
#38	recombinant factor VIIa	2461
#39	"recombinant FVIIa"[Supplementary Concept]	1633
#40	recombinant coagulation factor viia	1766
#41	coagulation factor viia recombinant human	1744
#42	eptacog alfa	1757
#43	NovoSeven	1934
#44	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	2965
#45	#17 AND #24	66
#46	#17 AND #36	425
#47	#17 AND #44	264
#48	#45 OR #46 OR #47	<b>618</b>
<b>Data przeszukania: 12.11.2019</b>		

Tabela 52.  
Przeszukanie Cochrane Library

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	acquired	16588
#2	hemophilia	1621
#3	hemophilias	11
#4	haemophilias	28
#5	haemophilia	1621
#6	'blood coagulation disorders'	1085
#7	'blood coagulation disorder'	554

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#8	'blood clotting disorder'	881
#9	'blood clotting disorders'	557
#10	'haemophilia A'	1517
#11	Haemophilia As	781
#12	Haemophilia classic	5
#13	'Factor VIII deficiency'	111
#14	'Factor 8 deficiency'	1550
#15	MeSH descriptor: [haemophilia A]	0
#16	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	4922
#17	#1 AND #16	420
#18	susoctocog alfa	0
#19	recombinant pFVIII	1
#20	rpFVIII	1
#21	r-pFVIII	0
#22	Porcine recombinant factor VIII	10
#23	Obizur	2
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	12
#25	aPCC	60
#26	FEIBA	62
#27	factor eight inhibitor bypassing activity	15
#28	antiinhibitor coagulant complex	16
#29	factor VIII inh bitor bypassing activity	20
#30	Factor VIII Inhibitor Bypassing Agent	13
#31	factor VIII inh bitor bypassing fraction	1
#32	AICC complex	11
#33	anti-inhibitory coagulant complex	1
#34	Activated Prothrombin Complex Concentrates	34
#35	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	140
#36	rFVIIa	266
#37	recombinant factor VIIa	273
#38	recombinant coagulation factor viia	133
#39	coagulation factor viia recombinant human	71
#40	eptacog alfa	22
#41	NovoSeven	116

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#42	#36 OR #37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41	400
#43	#17 AND #24	4
#44	#17 AND #35	13
#45	#17 AND #42	28
#46	#43 OR #44 OR #45	<b>30</b>
<b>Data przeszukania: 12.11.2019</b>		

**Tabela 53.**  
**Przeszukanie Embase**

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#1	acquired	485341
#2	hemophilia	45092
#3	hemophilias	190
#4	haemophilias	107
#5	haemophilia	20087
#6	'blood coagulation disorders'	42
#7	'blood coagulation disorder'	130
#8	'blood clotting disorder'	34988
#9	'blood clotting disorders'	102
#10	'haemophilia A'	5746
#11	Haemophilia As	9910
#12	Haemophilia classic	189
#13	Factor VIII deficiency	603
#14	'Factor 8 deficiency'	30
#15	'Hemophilia A'/exp	23120
#16	#2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	82046
#17	#1 AND #16	6117
#18	susoctocog alfa	7
#19	recombinant pFVIII	42
#20	rpFVIII	41
#21	r-pFVIII	3
#22	Porcine recombinant factor VIII	241
#23	Obizur	43
#24	#18 OR #19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23	278

Lp.	Słowa kluczowe	Wynik
#25	aPCC	944
#26	FEIBA	1280
#27	factor eight inhibitor bypassing activity	113
#28	antiinhibitor coagulant complex	4
#29	factor VIII inhibitor bypassing activity	231
#30	Factor VIII Inhibitor Bypassing Agent	212
#31	factor VIII inhibitor bypassing fraction	3
#32	AICC complex	40
#33	anti-inhibitory coagulant complex	2
#34	Activated Prothrombin Complex Concentrates	858
#35	'anti-inhibitor coagulant complex'/exp	2219
#36	#25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	3306
#37	rFVIIa	3176
#38	recombinant factor VIIa	3001
#39	'recombinant factor VIIa'/exp	6869
#40	recombinant coagulation factor viia	1216
#41	coagulation factor viia recombinant human	1083
#42	eptacog alfa	71
#43	NovoSeven	2319
#44	#37 OR #38 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42 OR #43	8428
#45	#17 AND #24	132
#46	#17 AND #36	590
#47	#17 AND #44	816
#48	#45 OR #46 OR #47 AND [embase]/lim	<b>1099</b>
<b>Data przeszukania: 12.11.2019</b>		

## A.1. Dodatkowe źródła danych

Tabela 54.  
Przeszukanie źródeł dodatkowych

Przeszukane źródło	Hasła wyszukiwania	Liczba wybranych publikacji po odrzuceniu duplikatów
<b>Strony raportujące wyniki badań klinicznych (w tym strony producentów)</b>		
ClinicalTrials.gov	acquired haemophilia	3
EU Clinical Trials	acquired haemophilia	1

Przeszukane źródło	Hasła wyszukiwania	Liczba wybranych publikacji po odrzuceniu duplikatów
<b>Register</b>		
<b>Shire Clinical Trials</b>	Obizur	1
<b>FDA</b>	Obizur	1
<b>EMA</b>	Obizur	1
<b>Towarzystwa/Konferencje</b>		
<b>Google Scholar</b>	nabyta hemofilia	7
	acquired haemophilia	5
	Obizur/ Feiba/ NovoSeven/ rpFVIII/ aPCC/ rFVIIa	3

Data przeszukania: 12.11.2019

## A.2. Badania wykluczone z analizy klinicznej

**Tabela 55.**  
Szczegółowa przyczyna wykluczenia badań na podstawie pełnych tekstów

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
1.	Spontaneous sublingual haematoma in acquired haemophilia: case report	Spindler T, Mc Goldrick N, McMahon J, Campbell Tait R.	British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (2016)	Interwencja	Brak ocenianej interwencji.
2.	Acquired haemophilia A and concomitant factor XIII consumption	Abdulrehman J.; Houston B.L.; Chaudhry H.; Rivard G.-E.; Teitel J.M.; Sholzberg M.	Haemophilia. 2019;25:e180-e183	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
3.	Acquired hemophilia A and concomitant factor XIII consumption: A case series	Abdulrehman J.; Houston B.L.; Teitel J.M.; Sholzberg M.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:817-818	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji.
4.	Acquired haemophilia: An often overlooked cause of bleeding - Experience from a Hungarian tertiary care centre	Arokszálási, A.; Ilonczai, P.; Rázsó, K.; Oláh, Z.; Bereczky, Z.; Boda, Z.; Schlammadinger, A.	Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2012;23:584-589	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
5.	Prothrombin Complex Concentrate	Baskaran, Janani; Cassagnol, Manouchkathé	NA	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
6.	Hemostatic therapy in acquired haemophilia: Data from the european acquired haemophilia (EACH2) Registry	Baudo, F.; Collins, P.; Huth-Kühne, A.; Knoebl, P.; Lévesque, H.; Pascual, M.; Nemes, L.; Peerlinck, K.; Tengborn, L.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:223	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
7.	Acquired hemophilia A (AHA) presenting with transient ischemic attack (TIA)	Beauverd, Y.; Boehlen, F.; Fisch, L.; Sztajzel, R.; Fontana, P.; Casini, A.	Haemophilia. 2017;23:138-139	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
8.	A retrospective study of Octaplex® in the treatment of bleeding in patients with haemophilia A complicated by inhibitors	Berntorp, E.; Futema, L.; Pock, K.; Knaub, S.; Walter, O.; Trawnicek, L.; Roemisch, J.R.	Hamostaseologie . 2010;30:A45	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
9.	Acquired hemophilia as a cause of primary postpartum hemorrhage.	Borna, Sedigheh; Hantoushzadeh, Sedigheh	Arch Iran Med. 2007 Jan;10(1):107-10.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
10.	Acquired haemophilia complicated with gastrointestinal bleeding and spontaneous iliopsoas muscle haematoma in a woman with chronic C hepatitis under treatment with pegylated IFN alpha 2a and r bavin.	Botianu, Ana-Maria; Demian, Smaranda; Macarie, Ioan; Georgescu, Dan; Oltean, Galafteon; Bataga, Simona	J Gastrointestin Liver Dis. 2012 Mar;21(1):93-5.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
11.	Acquired hemophilia A in the United Kingdom: A 2-year national surveillance study by the United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' organisation	Collins, P.W.; Hirsch, S.; Baglin, T.P.; Dolan, G.; Hanley, J.; Makris, M.; Keeling, D.M.; Liesner, R.; Brown, S.A.; Hay, C.R.M.	Blood. 2007;109:1870-1877	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
12.	Acquired haemophilia: Review and meta-analysis focused on therapy and prognostic factors	Delgado, J.; Jimenez-Yuste, V.; Hernandez-Navarro, F.; Villar, A.	British Journal of Haematology. 2003;121:21-35	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
					interwencji.
13.	Use of prothrombin complex concentrate (beriplex/octaplex) in acquired bleeding disorders: A two-year single centre experience	Drebes, A.; Gatt, A.; Mallett, S.; Gomez, K.; Yee, T.; Tuddenham, E.; Chowdary, P.	Blood. 2009;114:	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
14.	Bullous Pemphigoid associated with acquired hemophilia A: A case report and review of the literature	Fakprapai W.; Wattanakrai P.	Case Reports in Dermatology. 2019;11:130-139	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
15.	Acquired hemophilia a due to alemtuzumab treatment for multiple sclerosis	Faulk J.D.; Sehgal D.; Diaz J.; Panchavati P.	Journal of General Internal Medicine. 2019;34:S464	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
16.	Acquired haemophilia A presenting at a District General Hospital.	Freeman, Amy	BMJ Case Rep. 2015 Feb 17;2015.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
17.	Follow up of a cohort of 6 patients with acquired hemophilia: Clinical characteristics and treatment response	Freilone, R.; Delios, G.; Pollio, B.; Aitoro, G.; Ceretto, C.; Tucciarone, M.; Ocello, P.; Giroto, M.	Haematologica. 2009;94:224	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
18.	Long-term follow up in Acquired Hemophilia A: Clinical courses and outcomes observed in a single Hemophilia Centre	Gamba, G.; Ghidelli, N.; Lodo, F.; Montani, N.; Ambaglio, C.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:1024	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
19.	Myocardial infarction occurring in a case of acquired haemophilia during the treatment course with recombinant activated factor VII.	Guillet, B; Pinganaud, C; Proulle, V; Dreyfus, M; Lambert, T	Thromb Haemost. 2002 Oct;88(4):698-9.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
20.	Activated prothrombin complex concentrate for acquired haemophilia when recombinant factor VIIa fails.	Hussein, Z; Kudva, G C; Reimers, H J	Haemophilia. 2009 May;15(3):831-2.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
21.	Acquired hemophilia: Clinical course and treatment outcomes in 25 patients	Jankovicova, D.; Morongova, A.; Prigancova, T.; Mistrk, M.; Batorova, A.	Haemophilia. 2012;18:1	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
22.	Prednisone and low-dose activated prothrombin complex concentrates for FVIII inh bitor in nonhaemophilic patients	Ji, L.; Yang, R.; Yang, D.; Chen, Z.; Xing, S.; Tian, M.; Sun, Y.	Haemophilia. 1998;4:721-724	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
23.	Assessment of acquired hemophilia patient demographics in the United States: the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry.	Kessler, Craig M; Ma, Alice D; Al-Mondhiri, Hamid A B; Gut, Robert Z; Cooper, David L	Blood Coagul Fibrinolysis. 2016 Oct;27(7):761-769.	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
24.	Emicizumab for the treatment of acquired hemophilia'a: Lessons learned from 4 very different cases	Knoebl P.; Sperr W.R.; Schellongowski P.; Staudinger T.; Jilma-Stohlawetz P.; Quehenberger P.; Koder S.; Ay C.; Gleixner K.V.	Blood. 2018;132:	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
25.	The tipping point: The critical role of therapeutic apheresis in a case of refractory acquired hemophilia.	Losos, Michael; Scrape, Scott; Joshi, Sarita; Shmookler, Aaron; Chen, Jian	J Clin Apher. 2016 Sep 20.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
26.	Managing acquired haemophilia (A): Pan london experience-relating to the european acquired haemophilia	Luo, P.-L.; Austin, S.K.; Hart, D.P.; Batty, P.A.; Laffan, M.; Drebes, A.B.	Blood. 2014;124:	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	(EACH2) registry data				interwencji.
27.	Managing acquired haemophilia A: Relating the European acquired haemophilia registry (EACH2) data to experience in a South London centre, St George's Hospital	Luo, P.L.; Mhonda, D.; Uprichard, J.; Austin, S.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:625	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
28.	Use of recombinant factor viia (rfvii) for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: Final analysis from the hemostasis and thrombosis research society (htsr) registry ah study	Ma, A.D.; Kessler, C.M.; Al-Mondhry, H.A.B.; Fisher, M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Blood. 2012;120:	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
29.	Recombinant factor VIIa (rFVIIa) is safe and effective when used to treat acute bleeding episodes and to prevent bleeding during surgery in patients with acquired hemophilia: Updated assessment from the hemostasis and thrombosis research society (HTRS) registry AH database	Ma, A.D.; Kessler, C.M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Blood. 2011;118:	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
30.	Acquired factor VIII inhibitor in a case of chronic lymphocytic leukemia	Mazziotta F.; Lecconi N.; Fazzi R.; Iovino L.; Rousseau M.; Cervetti G.; Galimberti S.; Petrini M.	Haematologica. 2017;102:60	Interwencja.	rFVIIa stosowany w połączeniu z kw. traneksamowym.
31.	Case report :Acquired hemophilia A as a cause of acute upper gastrointestinal hemorrhage	McCain, S.; Gull, S.; Ahmad, J.; Carey, D.	BMJ Case Reports. 2014;:	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
32.	Real world data on treatment with feiba in patients with clotting factor inhibitors	Negrier, C.; Voisin, S.; Baghaei, F.; Novack, A.; Doralt, J.; Crea, R.; Gringeri, A.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:104	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
33.	Acquired haemophilia a and pregnancy/postpartum - A report from a european registry	Nemes, L.; Tengborn, L.; Collins, P.W.; Baudo, F.; Huth-Kuehne, A.; Knoebl, P.; Marco, P.; Levesque, H.	Blood. 2010;116:	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
34.	Overshoot of FVIII activity in patients with acquired hemophilia	Ogawa Y.; Yanagisawa K.; Shimizu H.; Ishizaki T.; Ichinose A.; Handa H.	Blood. 2018;132:	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
35.	Single center analysis of clinical characteristics and outcomes of patients with acquired Hemophilia A	Ogawa Y.; Yanagisawa K.; Uchiyama Y.; Nito C.; Ishizaki T.; Shimizu H.; Ichinose A.; Handa H.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:401	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
36.	Can the plasmaderived factor VIII still play a role in the treatment of acquired hemophilia A at the time of new drugs?	Pasca, Samantha; De Angelis, Vincenzo; Milan, Marta; Zanon, Ezio	Blood Coagul Fibrinolysis. 2018 Jul;29(5):417-422..	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
37.	Acquired hemophilia at chris hani baragwanath academic hospital	Patel, M.; Philip, V.; Lakha, A.	Haemophilia. 2012;18:2	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
38.	Acquired hemophilia A: Rare but not anecdotal syndrome. The eleven years follow up of hemophilia center of Pavia	Preti P.S.; Bisegna S.; Lampugnani A.; Ciola M.; Ambaglio C.	Haemophilia. 2019;25:152-153	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
39.	Acquired factor VIII hemophilia in a trauma patient: case report and literature review.	Robinson, Bryce R H; Mueller, Eric W; Burns, J Bracken; Maccallum, Matt J; McCarthy, Adam P; Porembka, David T	J Trauma. 2010 Feb;68(2):E35-8.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
40.	Diagnosis and management of acquired haemophilia-single centre experience	Salaj, P.; Louzil, J.; Geierova, V.; Capova, I.; Pohlreichova, V.; Hrachovinova, I.; Cetkovsky, P.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2016;14:56	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
41.	Acquired haemophilia - a study of ten cases.	Saxena, R; Mishra, D K; Kashyap, R; Choudhry, V P; Mahapatra, M; Bhargava, M	Haemophilia. 2000 Mar;6(2):78-83.	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
42.	Acquired Hemophilia A: A Case Report	Shen M.; Wang S.; Sessa J.; Hanna A.; Axelrad A.; Ali F.	Journal of Pharmacy Practice. 2019;:	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
43.	Post partum acquired hemophilia A., diagnosis and management: Case report	Shiju, J.M.; Poongavanam, V.	Intensive Care Medicine. 2009;35:S275	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
44.	Postpartum acquired hemophilia (factor VIII inhibitors): a case report and review of the literature.	Shobeiri, S A; West, E C; Kahn, M J; Nolan, T E	Obstet Gynecol Surv. 2000 Dec;55(12):729-37.	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
45.	Influence of prothrombin complex concentrates on plasma coagulation in critically ill patients.	Staudinger T; Frass M; Rintelen C; Quehenberger P; Wagner O; Stoiser B; Locker GJ; Laczika K; Knapp S; Watzke H	Intensive care medicine. 1999;25:1105-10	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
46.	Acquired hemophilia A in China: A result of a multicenter, prospective study in China	Sun B.; Dou X.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:825-826	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji.
47.	Twelve years of experience of acquired hemophilia A: trials and tribulations in South Australia.	Tay, Lay; Duncan, Elizabeth; Singhal, Deepak; Al-Qunfoidi, Reem; Coghlan, Douglas; Jaksic, Wilfred; Szabo, Ferenc; McRae, Simon; Lloyd, John	Semin Thromb Hemost. 2009 Nov;35(8):769-77.	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
48.	Cross-reacting inhibitors against recombinant porcine factor VIII in acquired hemophilia A: Data from the GTH-AH 01/2010 Study.	Turkantoz, Halet; Konigs, Christoph; Knobl, Paul; Klamroth, Robert; Holstein, Katharina; Huth-Kuhne, Angela; Heinz, Jurgen; Eichler, Hermann; Tiede, Andreas	J Thromb Haemost. 2019 Aug 26. doi: 10.1111/jth.14618.	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
49.	Compartment syndrome of the forearm with life-threatening bleeding after fasciotomy as the presenting sign of postpartum acquired hemophilia A: A case report	Van Laer M.; Penalzoza A.; Stockman W.; Meert P.; Lambert C.; Hermans C.	Blood Coagulation and Fibrinolysis. 2019;30:120-126	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
50.	Management of acquired hemophilia A: A case series	Varvello S.; Scandella M.; Gargiulo G.; Montaruli B.; Parola B.;	Haematologica. 2019;104:19	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
		Saglio G.; Sivera P.			
51.	Treatment of acquired factor VIII inhibitor in the setting of bullous pemphigoid	Ventura M.; Danna B.; Alam S.T.; Thiagarajan P.; Rivero G.; Yellapragada S.; Vasudevan M.	Journal of General Internal Medicine. 2019;34:S670	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
52.	Acquired hemophilia in the elderly: A case report	Vincenot, A.; André-Kerneis, E.	Journal of the American Geriatrics Society. 2004;52:1406-1407	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
53.	Hemarthrosis in acquired hemophilia. Two case-reports	Wendling, D.; Bertrand, M.-A.	Joint Bone Spine. 2003;70:532-534	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
54.	One-Stage Use of Integra in the Management of a Complex Dorsal Hand Wound in a Patient with Acquired Hemophilia A	Wicks E.D.; Rezaie N.; Gasner K.A.	Journal of Hand Surgery Global Online. 2019;1:115-118	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
55.	Acquired haemophilia a in Poland-a report from AHA-POL registry	Windyga, J.; Zdziarska, J.; Chojnowski, K.; Letowska, M.; Zawilska, K.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:758	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
56.	Acquired hemophilia A: Retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center	Yang, Y.; Xuan, M.; Xue, F.; Fu, R.; Zhou, F.; Zhang, L.; Ji, L.; Yang, R.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:626	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
57.	Acquired haemophilia a-retrospective analysis of 46 cases from a single Chinese haemophilia center	Yang, Y.; Xue, F.; Shi, H.; Wang, H.; Ji, L.; Yang, R.	Haematologica. 2012;97:188	Interwencja.	Brak ocenianej interwencji.
58.	Acquired hemophilia a: retrospective analysis of 49 cases from a single Chinese hemophilia center.	Yang, Yanhui; Xue, Feng; Shi, Hao; Wang, Hongmei; Zhang, Lei; Ji, Linxiang; Yang, Renchi	Clin Appl Thromb Hemost. 2015 Jan;21(1):35-40	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji.
59.	Combination of cyclophosphamide and corticosteroids therapy facilitate remission in acquired hemophilia A patients with high titers of inhibitors: A single center experience in china	Ye N.; Liu Z.; Ding Q.; Wang X.; Wu W.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:411-412	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
60.	Inhibitor eradication and bleeding management of acquired hemophilia A: a single center experience in China	Ye N.; Liu Z.; Xu G.; Wang X.; Wu F.; Xu X.; Wu W.	Hematology (United Kingdom). 2019;24:631-636	Interwencja.	Brak analizy ocenianej interwencji
61.	Inhibitor titer predicts the occurrence but not the severity of bleeding in acquired hemophilia A patients: Single institution experience in Taiwan	Yu, Y.B.; Hsu, H.C.; Gau, J.P.; Ho, C.H.; Chau, W.K.; Chen, C.C.; You, J.Y.; Hong, Y.C.; Tzeng, C.H.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:1140-1141	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
62.	Successful long term eradication of factor VIII inhibitor in patients with acquired haemophilia a in Saudi Arabia	Zaher, G.; Adam, S.	Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases. 2012;4:	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji.
63.	Acquired hemophilia a in the region of little Poland in the years 2010-2012	Zdziarska, J.; Iwaniec, T.; Mazurek, B.; Ras, J.; Musiał, J.; Skotnicki,	Haemophilia. 2013;19:19	Interwencja.	Brak analizy poszczególnych interwencji

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
		A.B.			interwencji.
64.	Acquired hemophilia A revealing lung cancer	Cuilleron J.; Mas P.; Kiakouama L.; Gaillot-Durand L.; Seve P.; Devouassoux G.	Revue des Maladies Respiratoires. 2018;35:727-730	Język publikacji.	Publ kacja w języku francuskim.
65.	Acquired hemophilia A revealing lung cancer	Cuilleron J.; Mas P.; Kiakouama L.; Gaillot-Durand L.; Seve P.; Devouassoux G.	Revue des Maladies Respiratoires. 2018;35:727-730	Język publikacji.	Publ kacja w języku francuskim.
66.	Auto-ant body anti-factor VIII and Chlamydia pneumoniae infection	Da Mata, L.; Costecalde, M.; François, J.; Carpentier, L.; Wiel, E.	Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation. 2002;21:606-609	Język publikacji.	Publ kacja w języku francuskim.
67.	Polymorphic eruption of pregnancy and acquired haemophilia A	Journet-Tollhupp, J.; Tchen, T.; Remy-Leroux, V.; Hezard, N.; Grange, F.; Bernard, P.	Annales de Dermatologie et de Venereologie. 2010;137:713-717	Język publikacji.	Publ kacja w języku francuskim.
68.	Spontaneous hematoma and acquired haemophilia	Legrand, D.-A.; Minon, J.-M.; Hoffer, E.	Revue Medicale de Liege. 2012;67:501-503	Język publikacji.	Publ kacja w języku francuskim.
69.	Acquired hemophilia A as a cause of postoperative bleeding	Leimkuhler, K; Bach, F; Kobert, K; Korth, M; Schmidt, B; Kulbe, C; Gummelt, I; Mertzlufft, F	Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2003 May;38(5):359-65.	Język publikacji.	Publ kacja w języku niemieckim.
70.	Bullous pemphigoid and acquired haemophilia	Lightburn, E.; Morand, J.-J.; Graffin, B.; Molinier, S.; Raphenon, G.; Poullin, P.; Harlé, J.-R.; Chouc, C.	Annales de Dermatologie et de Venereologie. 2001;128:1229-1231	Język publikacji.	Publ kacja w języku francuskim.
71.	Intracranial bleeding in acquired hemophilia	Marquardt, L; Haubelt, H; Gass, S; Grau, A J	Nervenarzt. 2006 Dec;77(12):1480-2.	Język publikacji.	Publ kacja w języku niemieckim.
72.	Recombinant activated Factor VII (Novoseven Novo Nordisk) for hemostasis in acquired Factor VIII-inhibitor hemophilia	Meili, E O; Dazzi, H; von Felten, A	Schweiz Med Wochenschr. 1995 Mar 4;125(9):405-11.	Język publikacji.	Publ kacja w języku niemieckim.
73.	Post partum haemophilia with inhibitor to factor VIII	Neidhardt, B.; Bartels, O.; Hahn, B.	Deutsche Medizinische Wochenschrift. 1985;110:799-802	Język publikacji.	Publ kacja w języku niemieckim.
74.	Two elderly patients with difficult-to-treat acquired hemophilia A.	Saito, Makoto; Morioka, Masanobu	Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 2016;53(4):424-430.	Język publikacji.	Publ kacja w języku chińskim.
75.	Two new cases of acquired hemophilia A	Salapete, C.; Siniscalchi, V.; Ciampa, A.; Castelli, G.; Palermo, E.	Biochimica Clinica. 2014;38:651-655	Język publikacji.	Publ kacja w języku włoskim.
76.	Bullous pemphigoid and acquired hemophilia	Soria, A; Matchard, E; Descamps, V; Crickx, B	Ann Dermatol Venereol. 2007 Apr;134(4 Pt 1):353-6.	Język publikacji.	Publ kacja w języku francuskim.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
77.	Acquired haemophilia: A case report and a clinical review	Todaro, L.; Leone, G.; Giroto, M.; Bertello, P.	Italian Journal of Medicine. 2009;3:47-49	Język publikacji.	Publ kacja w języku włoskim.
78.	Successful treatment of acquired hemophilia A with recombinant porcine factor VIII	Trautmann-Grill K.; Tiebel O.; Hölig K.; Platzbecker U.	Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin. 2018;:1-3	Język publikacji.	Publ kacja w języku niemieckim.
79.	Peritoneal bleeding due to acquired hemophilia during an abdominal sepsis clinical picture	Vazquez, J A; Chiacchiara, D N; Adducci, M C; Pilipec, A E; Leone, G; Gonzalez, E	Med Intensiva. 2006 Oct;30(7):339-42.	Język publikacji.	Publ kacja w języku hiszpański.
80.	Safety update on the use of recombinant factor VIIa and the treatment of congenital and acquired deficiency of factor VIII or IX with inhibitors.	Abshire, T; Kenet, G	Haemophilia. 2008 Sep;14(5):898-902.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
81.	Teenager with atraumatic compartment syndrome: A rare case of acquired hemophilia a	Agarwal S.; Flug F.; Appel B.; Patel K.; Elgammal F.	Pediatric Blood and Cancer. 2018;65:S61-S62	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej.
82.	Acquired hemophilia A and primary biliary cirrhosis: About one case and review of the literature	Ajmi, N.; Hd jji, S.; Kassar, O.; Medhaffar, M.; Jdidi, I.; Kallel, C.; Tahri, N.; Elloumi, M.	Haemophilia. 2010;16:2	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
83.	Us experience with recombinant factor viia (RFVIIA) for surgery in acquired hemophilia (AH): Analysis from the hemophilia and thrombosis research society (HTRS) registry	Al-Mondhiry, H.A.B.; Ma, A.D.; Kessler, C.M.; Fisher, M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Blood. 2012;120:	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
84.	Human coagulation factor FVIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies: results from the NovoSeven emergency-use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors.	Arkin, S; Blei, F; Fetten, J; Foulke, R; Gilchrist, G S; Heisel, M A; Key, N; Kisker, C T; Kitchen, C; Shafer, F E; Shah, P C; Strickland, D	Blood Coagul F brinolysis. 2000 Apr;11(3):255-9.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
85.	Inhibitor eradication in acquired factor VIII inhibitor: A case series	Badari, A.; Bernstein, Z.P.; Logue, G.L.; Patel, A.; Miller, J.; Tran, T.; Keshavamurthy, C.	Blood. 2010;116:	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
86.	Monitoring of treatment with bypassing agents in patients with acquired and congenital haemophilia with inhibitors using rotem: A single-centre experience	Balta, A.; Tornemo, M.; Radulovic, V.; Baghaei, F.	Haemophilia. 2015;21:24	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
87.	Clinical efficacy of prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding episodes in patients with factor VIII and IX inhibitors	Barthels, M.	Thrombosis Research. 1999;95:S31-S38	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
88.	A continuing challenge: Treatment of hemophilic children with acquired factor VIII inhibitors	Bell, B.A.	American Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 1993; 15:105-106	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
89.	Evaluation and Management of Congenital Bleeding Disorders.	Bhat, Rahul; Cabey, Whitney	Hematol Oncol Clin North Am. 2017 Dec;31(6):1105-1122.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
90.	Acquired inhibitors of blood coagulation: The Venezuelan National Hemophilia Center experience	Boadas, A.; Reyes, C.; Mijares, M.; De Bosch, N.; Echenagucia, M.; Torres, A.; Borges, R.; Ruiz-Saez, A.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:545	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
91.	Recombinant activated factor VII (NovoSeven®): indications and limits	Boyer-Neumann, C.; Mercier, F.-J.; Veyradier, A.	Reanimation. 2006;15:576-583	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
92.	Use of Bypassing Agents and Risk of Thromboembolic Events in Patients with Haemophilia and Inhibitors.	Bykov, Katsiaryna; Bohn, Rhonda L; Ewenstein, Bruce M; Seeger, John D; Avorn, Jerry; Bateman, Brian T	Thromb Haemost. 2017 Dec;117(12):2267-2273.	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej.
93.	A randomized, double-blind trial demonstrating bioequivalence of the current recombinant activated factor VII formulation and a new robust 25°C stable formulation	Bysted, B.V.; Scharling, B.; Moller, T.; Hansen, B.L.	Haemophilia. 2007;13:527-532	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
94.	Acquired haemophilia; a cohort of 26 patients diagnosed and treated in the South East of England between Jan 1996-2009	Chowdhury, B.	Haematologica. 2009;94:46-47	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
95.	Comparison of two doses of recombinant factor VIIa for producing hemostasis during and after surgery in patients with hemophilia A or B and inhibitors and patients with acquired inhibitors [abstract]	Cooper HA; Gilchrist GS; Hoots WK; Shapiro A	Blood. 1997;90:600a	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
96.	Treatment for preventing bleeding in people with haemophilia or other congenital bleeding disorders undergoing surgery	Coppola Antonio; Windyga Jerzy; Tufano Antonella; Yeung Cindy; Di Minno Matteo Nicola Dario	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2015;:	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
97.	Treatment Regimens with Bypassing Agents in Patients with Hemophilia A and Inhibitors: A Survey from the Italian Association of Hemophilia Centers (AICE).	Coppola, Antonio; Franchini, Massimo; Castaman, Giancarlo; Santagostino, Elena; Santoro, Cristina; Santoro, Rita Carlotta; Morfini, Massimo; Di Minno, Giovanni; Rocino, Angiola	Semin Thromb Hemost. 2018 Sep;44(6):551-560.	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej.
98.	Four decade cumulative review of thrombo-embolic events reported with the use of activated prothrombin complex concentrate in congenital haemophilia	Crea, R.; Novack, A.; Reininger, A.J.; Kennedy, J.; Raff, S.; Bajwa, N.; Gringeri, A.	Haemophilia. 2017;23:32	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
99.	Four decade cumulative review of thrombo-embolic events reported with the use of activated prothrombin complex concentrate in congenital haemophilia	Crea, R.; Novack, A.; Reininger, A.J.; Kennedy, J.; Raff, S.; Gringeri, A.; Bajwa, N.	Blood. 2016;128:	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
100.	Real-life use of activated recombinant factor VII (rFVIIa) in elderly patients with haemophilia with inhibitors-data from the UK National Haemophilia	Dolan, G.; Bjerre, J.; Hay, C.R.M.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:980-981	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
Database					
101.	Recombinant porcine factor VIII use in bleed treatment in non-severe hemophilia a inhibitor patients: Dosing strategies and efficacy	Ellsworth P.; Chen S.-L.; Abajas Y.L.; Moll S.; Key N.S.; Ma A.D.	Blood. 2018;132:	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej
102.	Providing hemostasis for long-term central venous access device (LTCVAD) placement in patients with factor VIII (FVIII) inh bitors	Galstian G.M.; Spirin M.; Zozulya N.; Likhachyova E.; Savchenko V.G.	Blood. 2017;130:	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
103.	A cumulative review of thromboembolic events associated with 40-year use of FEIBA in congenital and acquired haemophilia	Gringeri, A.; Berg, R.; Reininger, A.	Haemophilia. 2014;20:71	Populacja.	Brak danych dotyczących wielkości populacji.
104.	NovoSeven® WIRK examination (Wirksamkeit im realen Klinikeinsatz) - Non-interventional observational study in patients with congenital haemophilia with inhibitors, acquired haemophilia, Factor FVII deficiency, and Glanzmann's thrombasthenia	Halimeh, S.; Eisert, R.; Klamroth, R.; Kirchmaier, C.M.; Pollmann, H.; Von Depka, M.; Auerswald, G.; Niekrens, C.; Girisch, M.; Goldberg, P.K.; Gutsche, S.; Bassus, S.; Lampen, P.	Hamostaseologie 2010;30:A55	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
105.	Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeding episodes in patients with inherited and acquired bleeding disorders.	Hedner, U; Glazer, S; Falch, J	Transfus Med Rev. 1993 Apr;7(2):78-83.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
106.	Severe complication of acquired hemophilia: Active bleeding into the gal bladder resulting in cholecystitis requiring surgery	Hellmann, A.R.; Hać, S.; Kostro, J.; Iedziński, Z.; Mital, A.	Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2015;125:299-300	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
107.	Feiba inh bitor entry (FINE) post-authorization safety surveillance (PASS): Capturing long-term experience in Japanese inhibitor subjects under routine clinical management	Higasa, S.; Amano, K.; Hanabusa, H.; Muto, S.; Matsushita, T.; Shima, M.; Fujii, T.; Sakai, M.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:220	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
108.	Use of recombinant factor V11 in a district general hospital 2002-2010.	Hopkins A; Blundell J; Bassey S; Forbes A	British journal of haematology. 2011;153:87	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
109.	Effectiveness of recombinant activated factor VII (rFVII a) for controlling intractable postpartum bleeding: Report of two cases and literature review	Jirapinyo, M.; Manonai, J.; Herabutya, Y.; Chuncharunee, S.	Journal of the Medical Association of Thailand. 2007;90:977-981	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
110.	Recombinant factor VIIa in treatment of acute gastrointestinal bleeding in a chronic liver failure patient. A case report	Kacka, K.; Kacki, W.	Anestezjologia Intensywna Terapia. 2003;35:189-191	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
111.	Methodologies for data collection in congenital haemophilia with inh bitors (CHWI): critical assessment of the literature and lessons learned from recombinant factor VIIa.	Kessler, C M; Benchikh El Fegoun, S; Worster, A	Haemophilia. 2018 Jul;24(4):536-547.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
112.	The usefulness of registry data for understanding treatment practices and clinical outcomes in hemophilia: The experience of the hemophilia and thrombosis research society (HTRS) registry (2004-2008)	Kessler, C.M.; Gill, J.C.; Cooper, D.L.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:830-831	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
113.	Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII.	Liebman, H A; Chediak, J; Fink, K I; Galvez, A G; Shah, P C; Sham, R L	Am J Hematol. 2000 Mar;63(3):109-13.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
114.	Management of Hemostatic Disorders in Patients With Advanced Liver Disease Admitted to an Intensive Care Unit	Lisman T.; Bernal W.	Transfusion Medicine Reviews. 2017;31:245-251	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
115.	Control of bleeding in patients with haemophilia A with inhibitors: a systematic review (Structured abstract)	Lloyd Jones M; Wight J; Paisley S; Knight C	Haemophilia. 2003;9:464-520	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
116.	Acute hemarthroses: the benefits of early versus late treatment with recombinant activated factor VII.	Lusher, J M	Blood Coagul Fibrinolysis. 2000 Apr;11 Suppl 1:S45-9.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
117.	Early treatment with recombinant factor VIIa results in greater efficacy with less product.	Lusher, J M	Eur J Haematol Suppl. 1998;63:7-10.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
118.	Recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of internal bleeding in patients with factor VIII and IX inhibitors.	Lusher, J M	Haemostasis. 1996;26 Suppl 1:124-30.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
119.	Clinical experience with recombinant factor VIIa.	Lusher, J; Ingerslev, J; Roberts, H; Hedner, U	Blood Coagul Fibrinolysis. 1998 Mar;9(2):119-28.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
120.	Recombinant factor VIIa (rFVIIa) use for surgery in acquired hemophilia (AH): Analysis from the hemophilia and thrombosis research society (HTRS) registry	Ma, A.; Kessler, C.M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:228	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
121.	Use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) for surgical hemostasis in patients with acquired hemophilia (AH): Novel analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) registry	Ma, A.D.; Kessler, C.M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Haemophilia. 2011;17:567	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
122.	Bleeding events and safety outcomes in persons with haemophilia A with inhibitors: A prospective, multi-centre, non-interventional study.	Mahlangu, Johnny; Oldenburg, Johannes; Callaghan, Michael U; Shima, Midori; Santagostino, Elena; Moore, Maggie; Recht, Michael; Garcia, Claudia; Yang, Renchi; Lehle, Michaela; Macharia, Harrison; Asikanius, Elina; Levy, Gallia G; Kruse-Jarres, Rebecca	Haemophilia. 2018 Nov; 24(6):921-929.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
123.	Combination of Novoseven and Feiba in Hemophiliac Patients with Inhibitors.	Malkan, Umit Yavuz; Aksu, Salih	Open Med (Wars). 2018 Dec 24;13:618-621.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
124.	Gastric Cancer, Hemophilia A and Angiodysplasia - An Unreported Association with Clinical Implications in a Patient with Digestive Hemorrhage.	Martiniuc, Alexandru; Grasu, Mugur; Dumitru, Radu; Toma, Mihai; Rusu, Gina; Manga, Gratiela; Scarlatescu, Ecaterina; Cotruta, Bogdan; Braza, Melen; Stoia, Razvan; Herlea,	Chirurgia (Bucur). 2018 Nov-Dec;113(6):857-866.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
		Vlad; Dumitrascu, Traian			
125.	Long-term clinical safety of FEIBA, activated prothrombin complex concentrate (APCC) in Japanese inhibitor subjects: An update of post-authorization safety surveillance (PASS) program	Midori, S.; Kagehiro, A.; Ei, K.; Shinji, M.; Tadashi, M.; Satoshi, H.; Teruhisa, F.; Michio, S.	Haemophilia. 2010;16:31	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
126.	Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes	Molskov Bech, R.	Haemostasis. 1996;26:135-138	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
127.	Real-life use of activated recombinant Factor VII (rFVIIa) in elderly patients with haemophilia with inhibitors-data from the UK National Haemophilia Database	Morfini, M.; Dolan, G.; Hay, C.R.M.; Lapecorella, M.; Pellegrino, G.	Thrombosis Research. 2014;134:S46-S47	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
128.	The use of feiba during surgeries in hemophilia patients with inhibitors: Update from the surf international registry	Negrier, C.; Fleury, R.; Ha, N.J.; Baghaei, F.; Claeysens, S.; Yee, T.; Gajek, H.; Tolenaar, D.; Stephens, D.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:511-512	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
129.	Multicenter retrospective study on the utilization of FEIBA in France in patients with factor VIII and factor IX inhibitors	Negrier, C.; Goudemand, J.; Sultan, Y.; Bertrand, M.; Rothschild, C.; Lauroua, P.	Thrombosis and Haemostasis. 1997;77:1113-1119	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
130.	Surgical interventions with FEIBA (SURF): An international registry-based analysis of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies	Negrier, C.; Pousse, M.; Numerof, R.; Stephens, D.; Wong, W.Y.; Baghaei, F.; Yee, T.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:686	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
131.	Surgical interventions with FEIBA (SURF): International registry-based analysis of surgery in hemophilia patients with inhibitors	Negrier, C.; Pousse, M.; Numerof, R.; Stephens, D.; Wong, W.Y.; Pirck, M.; Baghaei, F.; Yee, T.	Haemophilia. 2010;16:76	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
132.	SURgical interventions with FEIBA (SURF): international registry of surgery in haemophilia patients with inhibitory antibodies.	Negrier, C; Lienhart, A; Numerof, R; Stephens, D; Wong, W Y; Baghaei, F; Yee, T T	Haemophilia. 2013 May;19(3):e143-50.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
133.	Antigenicity of activated recombinant factor VII followed through nine years of clinical experience.	Nicolaisen, E M	Blood Coagul F brinolysis. 1998 Mar;9 Suppl 1:S119-23.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
134.	Immunological aspects of recombinant factor VIIa (rFVIIa) in clinical use.	Nicolaisen, E M; Hansen, L L; Poulsen, F; Glazer, S; Hedner, U	Thromb Haemost. 1996 Aug;76(2):200-4.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
135.	Quality management system for use of rFVIIa in hospitals	Niemann, I.	Transfusion Medicine and Hemotherapy. 2011;38:72	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
136.	Safety and effectiveness of anti-inhibitor coagulation complex (AICC) in routine clinical management: A post-authorization safety study (PASS)	Novack, A.; Numerof, R.P.; Pirck, M.; Voisin, S.; Baghaei, F.; Negrier, C.; Romanov, V.	Haemophilia. 2014;20:18	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
137.	Safety and effectiveness of anti-inhibitor coagulation complex (AICC) in routine clinical management: A post-authorization safety study	Novack, A.; Romanov, V.; Pirck, M.; Numerof, R.P.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:567	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
(PASS)					
138.	Dose effect and efficacy of rFVIIa in the treatment of haemophilia patients with inhibitors: analysis from the Hemophilia and Thrombosis Research Society Registry.	Parameswaran, R; Shapiro, A D; Gill, J C; Kessler, C M	Haemophilia. 2005 Mar;11(2):100-6.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
139.	First Case of Acquired Hemophilia B in a Patient with HIV Infection: Case Report and Literature Review.	Paramo, Laura; Enciso Olivera, Leonardo Jose; Norena, Ivan; Amaya, Maria A; Santacruz, Juan C	Cureus. 2019 Mar 5;11(3):e4179. doi: 10.7759/cureus.4179.	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej
140.	The use of new procoagulants in blunt and penetrating trauma.	Peralta, Maria Rita; Chowdary, Pratima	Curr Opin Anaesthesiol. 2019 Apr;32(2):200-205. doi: 10.1097/ACO.0000000000000696	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej
141.	Recombinant activated factor VII (NovoSeven) treatment of platelet-related bleeding disorders. International Registry on Recombinant Factor VIIa and Congenital Platelet Disorders Group.	Poon, M C; d'Oiron, R	Blood Coagul Fibrinolysis. 2000 Apr;11 Suppl 1:S55-68.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
142.	Bypass therapy experience in routine clinical management: A post-authorization safety study (PASS) with anti inhibitor coagulation complex (AICC)	Quaglino, A.; Pirck, M.; Wong, W.-Y.; Spotts, G.; Numerof, R.P.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:472	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
143.	Bypass therapy experience in routine clinical management: FEIBA NF Post Authorization Safety Study (PASS)	Quaglino, A.; Pirck, M.; Wong, W.-Y.; Spotts, G.; Numerof, R.P.	Haemophilia. 2011;17:362-363	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
144.	Safety and efficacy of off-label use of recombinant factor VIIa in the treatment of life-threatening haemorrhage during or after surgery	Qureshi, H.; Hofer, D.; Massala, N.; Aneva, P.; Esmail, F.; Crucean, A.; Rai, A.; Archdeacon, C.; Ahmed, A.; Peek, G.	Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. 2010;11:40	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
145.	Factor VII deficiency and surgery	Ranchere, J.Y.; Ménait, C.; Lienhart, A.; Attali, O.	Annales Francaises d'Anesthesie et de Reanimation. 1999;18:772-775	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
146.	Experience of four UK comprehensive care centres using FEIBA(R) for surgeries in patients with inhibitors.	Rangarajan, S; Yee, T T; Wilde, J	Haemophilia. 2011 Jan;17(1):28-34.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
147.	Life-threatening bleeding due to an acquired inhibitor to factor XII-XI successfully treated with 'activated' prothrombin complex concentrate (FEIBA)	Rolovic, Z; Elezovic, I; Obrenovic, B; Rizza, C	Br J Haematol. 1982 Aug;51(4):659.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
148.	Incidence of thrombo-embolic events in relation to activated prothrombin complex concentrate exposure: A literature meta-analysis	Rota M.; Cortesi P.A.; Crea R.; Gringeri A.; Mantovani L.G.	Blood. 2017;130:	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
149.	Acquired Factor v Inhibitor with Hemorrhagic Symptoms after Prasugrel Hydrochloride Treatment	Sakatoku K.; Takakuwa T.; Miura A.; Araki T.; Fujitani Y.; Yamamura R.	Acta Haematologica. 2019;:	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
150.	Home treatment with recombinant activated factor VII in patients with factor VIII inhibitors: the advantages of early intervention.	Santagostino, E; Gringeri, A; Mannucci, P M	Br J Haematol. 1999 Jan;104(1):22-6.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
151.	Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with factor VIII inhibitors.	Santagostino, E; Morfini, M; Rocino, A; Baudo, F; Scaraggi, F A; Gringeri, A	Thromb Haemost. 2001 Oct;86(4):954-8.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
152.	Recombinant factor VIIa for patients with inhibitors to factor VIII or IX or factor VII deficiency.	Scharrer, I	Haemophilia. 1999 Jul;5(4):253-9.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
153.	Continuous infusion of recombinant factor VIIa in hemophilic patients with inhibitors: safety, monitoring, and cost effectiveness.	Schulman, S	Semin Thromb Hemost. 2000;26(4):421-4.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
154.	Home therapy assistance in treatment and prophylaxis with recombinant activated factor VII	Sottilotto, G.; Latella, C.; Luise, F.; Oriana, V.; Piromalli, A.; Drago, L.; Delgado, E.G.	Haemophilia. 2014;20:174	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
155.	Recombinant activated factor VII as a general haemostatic agent: evidence-based efficacy and safety.	Squizzato, Alessandro; Ageno, Walter	Curr Drug Saf. 2007 May;2(2):155-61.	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
156.	Bypass therapy experience in routine clinical management: A post-authorization safety study (PASS) with anti inhibitor coagulation complex (AICC)	Strauss, C.; Pirck, M.; Wong, W.Y.; Numerof, R.P.	Haemophilia. 2012;18:12-13	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
157.	Safety and efficacy of anti inhibitor coagulation complex (AICC) In routine clinical management: A post-authorization safety study (PASS)	Strauss, C.; Pirck, M.; Wong, W.Y.; Numerof, R.P.	Haemophilia. 2012;18:27	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
158.	Multiple acquired plasma coagulation factor deficiencies in an HIV-infected patient: A case of acquired hemophilia	Sudasena, D.; Brescoll, J.; Miller, N.; Donthireddy, V.	Journal of General Internal Medicine. 2016;31:S679-S680	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
159.	Retrospective analysis of hemostatic efficacy by continuous infusion of recombinant factor VIIA: A single institution study	Suzuki N.; Kishimoto M.; Kanematsu T.; Suzuki A.; Ogawa M.; Kiyoi H.; Matsushita T.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:671	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
160.	Recombinant activated factor VII use for surgical/invasive procedures in congenital haemophilia with inhibitors and acquired hemophilia: Analysis from 10-year Japanese post-marketing surveillance	Takedani, H.; Shima, M.; Horikoshi, Y.; Koyama, T.; Fukutake, K.; Kuwahara, M.; Ishiguro, N.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:933	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
161.	Ten-year experience of recombinant activated factor VII use in surgical patients with congenital haemophilia with inhibitors or acquired haemophilia in Japan.	Takedani, H; Shima, M; Horikoshi, Y; Koyama, T; Fukutake, K; Kuwahara, M; Ishiguro, N	Haemophilia. 2015 May;21(3):374-9.	Populacja.	Brak populacji docelowej.
162.	A single institution experience with novoseven use	Tena, J.; Carrasco, M.; López, M.; Jiménez, C.; Besses, C.	Haematologica. 2010;95:742	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
163.	Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA) treatment during surgery in patients with inhibitors to	Tjonnfjord, G E; Brinch, L; Gedde-Dahl, T; Brosstad, F R	Haemophilia. 2004 Mar;10(2):174-8.	Populacja.	Brak populacji docelowej.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
FVIII/IX.					
164.	Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA®) treatment during surgery in patients with inhibitors to FVIII/IX: The updated Norwegian experience	Tjonnfjord, G.E.	Haemophilia, Supplement. 2004;10:41-45	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
165.	The use of rFVIIA and APCC in therapy of bleedings of different origin . 3 years experience of LODZ hemophilia treatment center	Trelinski, J.; Zamolski, M.; Chojnowski, K.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:115	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
166.	Ten-year canadian national prospective data on utilization of anti-hemophilic concentrates: Indications and trends	Walker, I.; Traore, A.N.; Iorio, A.; Ritchie, B.; Heddle, N.; Webert, K.E.; St. Louis, J.; Lillicrap, D.; Teitel, J.M.; Chan, A.K.C.	Blood. 2012;120:	Populacja.	Brak analizy populacji docelowej.
167.	The rare coexistence of high titer inhibitor development and gastrointestinal stromal tumor in a patient with severe hemophilia: A case report.	Yildiz, Abdulkerim; Sahin, Osman; Yayar, Okan; Ozturk, Cigdem Pala; Afacan Ozturk, Hacer Berna; Maral, Senem; Okutan, Harika; Albayrak, Murat	Transfus Apher Sci. 2018 Jun;57(3):398-400.	Populacja.	Brak analizy w populacji docelowej.
168.	"Short-term prophylaxis" regimen with activated prothrombin complex concentrate is effective in the prevention of bleeding relapse in acquired haemophilia	Zanon, E.; Milan, M.; Ambaglio, C.; Montani, N.; Spiezia, L.; Gamba, G.	Thrombosis Research. 2014;134:S4	Populacja.	Brak populacji docelowej.
169.	Use of a thrombin generation assay and thromboelastometry in the assessment of the efficacy of treatment with activated prothrombin complex concentrate (APCC) or recombinant factor viia (rFVIIa) concentrate in patients with acquired haemophilia and in patients with haemophilia a with inhibitor-a multicenter study	Zawilska K.; Baran B.; Odnoczko E.; Maciejewska J.; Chojnowski K.; Trelinski J.; Urbaniak-Kujda D.; Prajs I.; Mital A.; Zarzycka E.; Iwaniec T.; Zdziarska J.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:410	Populacja.	Brak analizy w podgrupach
170.	A survey of patients with acquired haemophilia in a haemophilia centre over a 28-year period.	Yee, T T; Taher, A; Pasi, K J; Lee, C A	Clin Lab Haematol. 2000 Oct;22(5):275-8.	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych.
171.	Immune tolerance induction using a recombinant FVIII Fc (Eloctate): A report of early responses from India	Abraham A.; Srivastava A.	Haemophilia. 2018;24:46	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
172.	Acquired hemophilia a (AHA) presenting as progressive intracranial hemorrhage	Agustin, M.; Hayes, G.	Critical Care Medicine. 2014;42:A1663-A1664	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
173.	Acquired factor VIII deficiency presenting as a floor of the mouth swelling	Al-Hilou, A.; Reid, J.; Kelly, R.; Ong, T.K.	BMJ Case Reports. 2011;	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
174.	Immune tolerance induction in a patient with severe acquired haemophilia A	Alrifai, M.; Fischer, R.; Heidinger, K.-S.; Kemkes-Matthes, B.	Hamostaseologie . 2013;33:A48	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
175.	A case of acquired hemophilia associated with bulous pemphigoid	Antic, D.; Elezovic, I.; Djunic, I.; Miljic, P.;	Haemophilia. 2010;16:1	Punkty końcowe.	Brak ocenianych

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
		Dugalic, V.			punktów końcowych.
176.	What came first.the chicken or the egg?	Arjuna, A.; Seethamraju, H.	Critical Care Medicine. 2016;44:507	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
177.	Doctor, when is my bleeding going to stop?	Aroraa, S.; Sarmada, R.; Rasheeda, K.	Ochsner Journal. 2016;16:e27	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
178.	Single centre experience in acquired haemophilia A over five years	Atila F.D.; Demirci Z.; Sahin F.	Haemophilia. 2019;25:87	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych
179.	Successful treatment of acquired factor VIII inhibitor with cyclosporin	Au, W.Y.; Lam, C.C.K.; Kwong, Y.L.	Haemophilia. 2004;10:98-100	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
180.	Experience in acquired coagulation factor inhibitors: Rare entities	Avila Idrovo L.F.; Castanón Fernández C.; Solé Magdalena A.; Martínez Carballeira D.; Moráis Bras L.R.; Zambrano Marquez W.J.; Caro Gomez A.; Soto Ortega I.	Haemophilia. 2018;24:98	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
181.	Treatment of bleeding episodes occurring in patients with acquired haemophilia with feiba : The experience in one centre (Padua Haemophilia Centre)	Barbar, S.; Milan, M.; Brandolin, B.; Saggiorato, G.; Spiezia, L.; Zanon, E.	Haemophilia. 2012;18:51	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Zanon 2012.
182.	Successful perioperative management of severe bleeding from undiagnosed acquired factor VIII inhibitors	Barbara, D.W.; McKenzie, K.M.; Parikh, S.A.; Ashrani, A.A.; Pruthi, R.K.; Burkhart, H.M.; Suri, R.M.; Mauermann, W.J.	Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia. 2015;29:731-734	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
183.	Back (and flank) to the basics	Barnum K.; Koellhoffer J.; Xu T.	Journal of Hospital Medicine. 2018;13:	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
184.	I bruise easily	Barr, M.M.; Bailey, B.	Journal of General Internal Medicine. 2015;30:S411-S412	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
185.	Hemorrhagic pericardial effusion as the debut of acquired hemophilia in a chronic lymphocytic leukemia patient: A case report, and a review of acquired hemophilia A-related hematological malignancies	Bastida J.M. Cano-Mozo M.T. Lopez-Cadenas F. Vallejo V.E. Merchán S. Santos-Montón C. González-Calle D. Carrillo J. Martín A.A. Torres-Hernández J.A. González M. Martín-Herrero F. Pabón P. González-Porras J.R.	Medicine (2017) 96:47	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
186.	A UKHCDO national survey of the management of acquired haemophilia	Batty P; Collins PW; Chalmers E; Hay CR;	Haemophilia. 2014;20:31	Punkty końcowe.	Brak ocenianych

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	A.	Liesner R; Palmer B; Rangarajan S; Taks K; Williams M; Hart DP			punktów końcowych.
187.	A rare disease: Acquired Hemophilia A, a case description	Biancardi, M.; D'Agostino, B.; Trentini Maggi, S.; Martinotti, R.	Italian Journal of Medicine. 2014;8:12	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
188.	Acquired haemophilia a in a patient with breast cancer and lung carcinoma: A case report and literature review	Biesheuvel V.; Hiddema S.M.; Levenga H.; Eikenboom J.; van der Deure W.M.	Netherlands Journal of Medicine. 2019;77:153-155	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
189.	Results of the WIRK prospective, non-interventional observational study of recombinant activated factor VII (rFVIIa) in patients with congenital haemophilia with inhibitors and other bleeding disorders.	Birschmann, I; Klamroth, R; Eichler, H; Schenk, J; Kirchmaier, C M; Halimeh, S	Haemophilia. 2013 Sep;19(5):679-85.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
190.	Recurrence of spontaneous subdural haematoma revealing acquired haemophilia	Bonnaud, I.; Saudeau, D.; De Toffol, B.; Autret, A.	European Neurology. 2003;49:253-254	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
191.	FEIBHAC study: Prospective clinical and biological evaluation of antihemorrhagic treatment with aPPCs (Factor eight inhibitor bypassing activity) in Acquired Hemophilia A (AHA)	Borg, J.-Y.; Négrier, C.; Durieu, I.; Lévesque, H.; Dolimier, E.; Villette, B.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:670-671	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FEIBAHAC.
192.	Prospective clinical and biological evaluation of antihemorrhagic treatment with factor eight inhibitor bypassing activity (FEIBA) in acquired hemophilia A, FEIBHAC study	Borg, J.-Y.; Négrier, C.; Durieu, I.; Lévesque, H.; Voisin, S.; Lienhart, A.; Regina, S.; Borel-Derlon, A.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:938-939	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FEIBAHAC.
193.	Acquired factor VIII inhibitor	Brack, A.; Vögeler, S.; Hilpert, J.; Berger, G.; Buhr, H.J.; Koscielny, J.	Anesthesiology. 2009;111:1151-1154	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
194.	Rituximab in the treatment of acquired hemophilia A in a patient with polymyalgia rheumatica	Braunert, L.; Brügel, M.; Pfrepper, C.; Niederwieser, D.	Haemophilia. 2010;16:1	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
195.	Disseminated microinfarctions of the right kidney requiring nephrectomy: An unusual complication of acquired hemophilia A	Burdziak H.; Zdziarska J.; Burdziak K.; Tomaka M.	Polish Archives of Internal Medicine. 2018;128:701-703	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
196.	Comparing thrombin generation assay with activated partial thromboplastin time for monitoring therapy in a patient with acquired hemophilia	Carmassi, F.; De Negri, F.; De Serio, A.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:841	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
197.	Acquired factor VIII inhibitor in a patient with HIV/AIDS and end-stage renal disease	Carter, C.B.; Herrin, V.	Journal of Investigative Medicine. 2015;63:369-370	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
198.	Acquired Hemophilia Secondary to Soft-tissue Sarcoma: Case Report from a Latin American Hospital and Literature Review.	Casadio-Pena, Camila; Gonzalez-Motta, Alejandro; Perilla, Oliver G; Gomez, Pedro D; Enciso, Leonardo J	Cureus. 2018 May 14;10(5):e2621. doi: 10.7759/cureus.2621.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
199.	Acquired hemophilia in patient with chronic myelomonocytic leukemia (CMML1)-a case report	Ceglarek, B.; Wasilewski, R.; S korska, A.J.; Bykowska, K.; Baran, B.; Odnoczko, E.; Wiszniewski, A.; Windyga, J.	Acta Haematologica Polonica. 2015;46:84	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Dodatkowe do Ceglarek 2015
200.	Global hemostatic methods in patients with inherited hemophilia with inhibitors and with acquired hemophilia; a two-centre study	Chaireti R.; Hourani Soutari N.M.; Holmström M.; Petrini P.; Magnusson M.; Ranta S.; Zadro R.; Pruner I.; Antovic J.P.	Haematologica. 2019;104:18	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
201.	Cyclophosphamide efficacy and toxicities in the first line treatment of acquired hemophilia	Chapin, J.; Rutherford, S.; DeSancho, M.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:587-588	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
202.	Cyclophosphamide efficacy and toxicities in the first line treatment of acquired hemophilia	Chapin, J.C.; De Sancho, M.T.; Rutherford, S.C.	Blood. 2014;124:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
203.	Bullous pemphigoid associated with acquired hemophilia	Chen, C.-Y.; Chen, Y.-H.; Ho, J.-C.; Wu, C.-S.	Dermatologica Sinica. 2010;28:173-176	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
204.	Mysterious bruises.	Chen, H; Jiao, J; Cheung, C P; Borra, S	J Postgrad Med. 2012 Jul-Sep;58(3):221-4.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
205.	Acquired hemophilia A in a patient associated with community-acquired pneumonia.	Cheng, Qiansong; Yu, Guohui; Ye, Yongqing	Blood Coagul F brinolysis. 2013 Oct;24(7):774-6.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
206.	Venous Thrombosis in Acquired Hemophilia: The Complex Management of Competing Pathologies.	Chhabra, Manu; Hii, Zhen Wan Stephanie; Rajendran, Joseph; Ponnudurai, Kuperan; Fan, Bingwen Eugene	TH Open. 2019 Oct 9;3(4):e325-e330. doi: 10.1055/s-0039-1698414. eCollection 2019 Oct.	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
207.	Acquired haemophilia treated successfully with rituximab in a patient with pemphigus vulgaris	Ch ba, T.; Tsuji, G.; Mitoma, H.; Takahara, M.; Moroi, Y.; Miyamoto, T.; Furue, M.	Haemophilia. 2013;19:e98-e99	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
208.	United states post-marketing safety (PMS) study of rPFVIII in patients with acquired hemophilia A: Preliminary enrollment data	Crea R.; Huang J.-F.; Jiang J.; Gringeri A.; Bajwa N.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:737-738	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
209.	Acquired haemophilia A, is long-term follow-up advisable? A single centre observational study	Dainese C.; Agnelli Giacchello J.; Valeri F.; Dosio E.; Valpreda A.; Boccadoro M.; Borchiellini A.	Blood Transfusion. 2018;16:s459	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
210.	Thrombelastographic monitoring of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia.	Dehmel, H; Werwitzke, S; Trummer, A; Ganser, A; Tiede, A	Haemophilia. 2008 Jul;14(4):736-42.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
211.	Expecting the unexpected: Acquired haemophilia A in a patient with	Denny N.; Scott M.; Hay C.; Thachil J.	Haemophilia. 2019;25:e101-	Punkty końcowe.	Brak informacji o

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	homozygous factor V deficiency		e103		zastosowanych dawkach komparatora.
212.	Acquired hemophilia a in post-partum: A specific study in the postpartum setting	Dewarrat N.; Gavillet M.; Naveiras O.; Grandoni F.; A berio L.; Blum S.	Swiss Medical Weekly. 2019;149:32S	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
213.	Immunoglobulin therapy of an acquired inhibitor to factor VIII	Eich, W.; Zimmermann, R.; Gmelin, K.	Innere Medizin. 1985;12:236-241	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
214.	Treatment characteristics and associated costs of factor replacement and immunosuppressive therapy among patients with acquired hemophilia A	Escobar, M.A.; Chong, K.; Khleif, A.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:671	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
215.	Porcine factor VIII: pharmacoeconomics of inhibitor therapy.	Ewenstein, B M; Avorn, J; Putnam, K G; Bohn, R L	Haemophilia. 2002 Jan;8 Suppl 1:13; 6; discussion 28-32.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
216.	The effect of inhibitory antibodies on acute treatment of bleeding episodes with obi-1, an antihemophilic factor VIII (recombinant), porcine sequence, in patients with acquired hemophilia a	Farin, H.D.; Novack, A.; Mo, M.; Bourgeois, C.; Horling, F.M.; Ewenstein, B.M.	Blood. 2014;124:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
217.	Severe dyscrasia in a patient with acquired hemophilia	Fernandes, L.; Mateus, S.; Pereira, T.; Conceicao, C.; Ferreira, N.; Pires, M.; Batalha, V.; Campos, L.	European Journal of Internal Medicine. 2011;22:S29-S30	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
218.	Successful therapy with bortezomib for eradication of inhibitor in a patient with multiple myeloma and acquired hemophilia A	Fernandes, S.N.; Carvalho, M.; Lopes, M.; Pinto, R.; Bergantim, R.; Guimaraes, J.E.; Araújo, F.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:758	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
219.	Clinical development of acquired hemophilia: A case report	Ferretti A.; Mazzi V.; Del Ghianda S.; Busoni A.; Camaiti A.	Italian Journal of Medicine. 2019;13:80	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
220.	Coexistence of pemphigus foliaceus and acquired hemophilia A: A case report	Filipczyk, A.; Michalska-Jakubus, M.; Gorska-Kosicka, M.; Woźniak, K.; Kowalewski, C.; Krupski, W.; Pietrzak, A.; Wallner, G.; Mosiewicz, J.; Lotti, T.; Krasowska, D.	Journal of Dermatology. 2015;42:638-641	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
221.	Unsuspected acquired haemophilia in a patient with myocardial infarction	Foley, P.W.X.; Pepperell, D.; Kazmi, R.; Curzen, N.P.	Journal of the Royal Society of Medicine. 2004;97:542-543	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
222.	Post-partum acquired hemophilia A in A young woman with myasthenia gravis	Franco N.; Cerbone A.M.; Capasso F.; Gianni A.; Tufano A.; Coppola A.; Di Minno G.	Blood Transfusion. 2016;14:s812	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
223.	A case of acquired hemophilia A with massive hemothorax	Fukushima, T.; Oku, S.; Iwasaki, E.; Mikane, T.; Kobayashi, H.; Ishii, M.; Ono, D.; Watanabe, Y.; Tokioka, H.	Journal of Anesthesia. 2012;26:262-264	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
224.	The treatment of acquired Haemophilia A in the elderly: Lost game or winning combination?	Gamba, G.; Montani, N.; Trincherio, A.; Lodo, F.; Ghidelli, N.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:226	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych.
225.	Two cases of idiopathic acquired hemophilia A	Gessoni, G.; Valverde, S.; Boscolo Bariga, A.; Boscolo Panzin, C.; Canistro, R.; Tregnaghi, A.; Tiozzo, A.	Biochimica Clinica. 2013;37:S647	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
226.	Clinical features and outcome of acquired haemophilia A: Interim analysis of the Düsseldorf study	Gheisari, R.; Bomke, B.; Hoffmann, T.; Scharf, R.E.	Hamostaseologie . 2010;30:156-161	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
227.	Improved prognosis of Acquired Hemophilia A (AHA): Results of the Düsseldorf monocenter study	Gheisari, R.; Bomke, B.; Scharf, R.E.	Hamostaseologie . 2011;31:A34	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Dusseldorf study.
228.	Intractable lower GI bleeding due to acquired hemophilia a in a patient with rectal cancer	Gonzalez S.; Mai S.; Jahng A.	American Journal of Gastroenterology 2017;112:S1045-S1047	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
229.	Efficacy and safety of B-domain deleted recombinant porcine factor VIII (OBI-1) in the treatment of acquired hemophilia A: Interim results	Greist, A.; Shapiro, A.; Kruse-Jarres, R.; St. Louis, J.; Smith, H.; Gomperts, E.	Haemophilia. 2012;18:1	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania OBI-1.
230.	Bleeding into tongue-case history of acquired	Haemophilia, A.; Hrdlickova, R.; Cermakova, Z.; Blahutova, S.; Ryzi, M.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:1025-1026	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
231.	Inhibitor eradicator in acquired hemophilia	Hansen, K.H.; Reding, M.T.	American Journal of Hematology. 2014;89:E37	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
232.	Use of the UKHCDO Database for a postmarketing surveillance study of different doses of recombinant factor VIIa in haemophilia.	Hay, C R M; Sharpe, T; Dolan, G	Haemophilia. 2016 Dec 27.	Punkty końcowe.	Brak analizy ocenianych punktów końcowych.
233.	The treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa: a multicentre study.	Hay, C R; Negrier, C; Ludlam, C A	Thromb Haemost. 1997 Dec;78(6):1463-7.	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Do badania Summer 2007
234.	Management of refractory coagulopathy due to adult onset acquired autoimmune haemophilia	Hendron, D.; Allen, G.; Brady, M.; Benson, G.	Intensive Care Medicine. 2009;35:S69	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
235.	Factor VIII activity and risk of bleeding	Holstein K.; Smith A.;	Blood. 2017;130:	Punkty	Brak

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	in acquired hemophilia a: Results from the Gth-AH 01/2010 Study	Knöbl P.; Dobbelstein C.; Miesbach W.A.; Spannagl M.; Heinz J.; Scholz U.; Eichler H.; Huth-Kühne A.; Klamroth R.; Koch A.; Tiede A.		końcowe.	ocenianych punktów końcowych.
236.	Another case of acquired haemophilia associated with essential thrombocythaemia and secondary myelofibrosis: Implications for the differential diagnosis of underlying malignancies	Holstein, K.; Janning, M.; Marx, G.; Lentz, B.; Bokemeyer, C.; Langer, F.	Hamostaseologie . 2012;32:S-A6	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
237.	Acquired hemophilia A: From the "eACH2" registry to the clinical practice	Honorati E.; Scortechini A.R.; Fava D.; Rupoli S.; Canafoglia L.; Micucci G.; Gironella M.; Da Lio L.; Leoni P.	Blood Transfusion. 2016;14:s811	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
238.	Immunogenicity assessment of obizur, a recombinant b-domain deleted porcine- sequence FVIII, in patients with acquired hemophilia a	Horling F.; Koppensteiner H.; Dorn S.; Malisaukas M.; Hartlieb B.; Allacher P.; Novack A.; Scheiflinger F.; Reipert B.M.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:360	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania OBI-1.
239.	Sudden onset of severe bleeding symptoms and significant aPTT prolongation: Acquired hemophilia is often overlooked	Horneff, S.; Goldmann, G.; Zeitler, H.; Klein, C.; Niemann, B.; Vidovic, N.; Oldenburg, J.	Hamostaseologie . 2011;31:A35	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
240.	Acquired hemophilia A caused by factor VIII inhibitors: Report of a case	Hosoya, Y.; Matsumura, M.; Madoiwa, S.; Zuiki, T.; Matsumoto, S.; Nunomiya, S.; Lefor, A.; Sata, N.; Yasuda, Y.	Surgery Today. 2013;43:670-674	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
241.	Acquired hemophilia A with sigmoid colon cancer: Successful treatment with rituximab followed by sigmoidectomy	Ichikawa, S.; Kohata, K.; Okitsu, Y.; Suzuki, M.; Nakajima, S.; Yamada, M.F.; Onishi, Y.; Yamamoto, J.; Suzuki, S.; Ishizawa, K.; Kameoka, J.; Harigae, H.	International Journal of Hematology. 2009;90:33-36	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
242.	Anti-BP180 mucous membrane pemphigoid associated with acquired haemophilia A in a patient who suffered from life-threatening mucosal bleeding	Irie, H.; Dainichi, T.; Fujita, M.; Endo, Y.; Fujisawa, A.; Tanioka, M.; Ishii, N.; Hashimoto, T.; Miyachi, Y.; Kabashima, K.	Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology. 2016;30:e199-e201	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
243.	Life-threatening hemorrhagic patients successfully treated with ECMO-case report	Iwashita Y.; Suzuki K.; Esumi R.; Sasaki K.; Ito A.; Fujioka M.; Imai H.	Perfusion (Germany). 2019;34:181-182	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
244.	Acquired hemophilia A and B associated with thyroid cancer successfully treated by activated factor VII (rFVIIa). Case report	Jaramillo Yepes A.; Builes Restrepo N.; Valera Agámez A.J.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:413-414	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
245.	Acquired hemophilia A: Case report	Javed U.	Abstracts of the VIIIth International	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
			Eurasian Hematology Oncology Congress/ Leukemia Research 61S1 (2017) S1-S60		końcowych.
246.	Acquired hemophilia A: Case report	Javed U.	Leukemia Research. 2017;61:S44-S45	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
247.	A rare case of acquired hemophilia a in a patient with chronic hepatitis C treated with peginterferon alpha	Javed, S.; Yilmaz, E.; Goel, S.; Perkins, B.	Journal of General Internal Medicine. 2016;31:S518	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
248.	Temporal trends in acquired hemophilia A: A retrospective 32 year case series from the largest canadian adult hemophilia treatment center	Jayakar, J.P.; O'Neill, N.; Yan, M.; Garvey, M.B.; Teitel, J.; Sholzberg, M.	American Journal of Hematology. 2016;91:E422-E423	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
249.	Acquired hemophilia, our experience	Jovanoska, V.; Jovanoski, I.	Vox Sanguinis. 2012;103:243	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
250.	Acquired hemophilia successfully treated with activated prothrombin complex concentrate and immunosuppressant combination: a case report.	Kang, Eunjung; Kim, Han Gyeol; Lee, Joo-Ho; Lee, Miyeon; Bae, Chang-Bum; Jeon, Ja Young; Ahn, Mi Sun; Jeong, Seong Hyun; Park, Joon Seong; Kang, Seok Yun; Choi, Jin-Hyuk; Lee, Hyun Woo	Blood Coagul F brinolysis. 2012 Oct;23(7):669-72.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
251.	Acquired hemophilia A in chronic lymphocytic leukemia: A case report	Karakuş V.; Kaya E.; Dere Y.; Kurtoglu E.	Transfusion and Apheresis Science. 2019;58:447-448	Punkty końcowe.	Brak analizy ocenianych punktów końcowych
252.	Postpartum acquired hemophilia factor VIII inhibitors and response to therapy	Karakuş, V.; Çelik, M.; Soysal, D.; Payzin, B.	Turkish Journal of Hematology. 2012;29:197-198	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
253.	Postpartum acquired haemophilia: clinical recognition and management.	Kashyap, R; Choudhry, V P; Mahapatra, M; Chumber, S; Saxena, R; Kaul, H L	Haemophilia. 2001 May;7(3):327-30.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
254.	Nivolumab-Induced Hemophilia A Presenting as Gastric Ulcer Bleeding in a Patient With NSCLC	Kato R.; Hayashi H.; Sano K.; Handa K.; Kumode T.; Ueda H.; Okuno T.; Kawakami H.; Matsumura I.; Kudo M.; Nakagawa K.	Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:e239-e241	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
255.	Nivolumab-Induced Hemophilia A Presenting as Gastric Ulcer Bleeding in a Patient With NSCLC	Kato R.; Hayashi H.; Sano K.; Handa K.; Kumode T.; Ueda H.; Okuno T.; Kawakami H.; Matsumura I.; Kudo M.; Nakagawa K.	Journal of Thoracic Oncology. 2018;13:e239-e241	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
256.	Acquired haemophilia in a patient with Castleman's disease: a case report.	Katsuyama, T; Sada, K E; Katayama, A; Hinamoto, N; Wakabayashi, H;	Haemophilia. 2012 Jul;18(4):e360-2.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
Kawabata, T; Makino, H					
257.	Acquired factor VIII inhibitors in the postpartum period	Keegan, A.; Kershaw, G.; Dunkley, S.	Haemophilia. 2014;20:4	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
258.	The hemostasis and thrombosis research society (htsr) registry study of acquired hemophilia: Assessment of ah patient demographics in the us	Kessler, C.M.; Ma, A.D.; Al-Mondhiry, H.A.B.; Fisher, M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Blood. 2012;120:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
259.	Acquired hemophilia as initial presentation in a patient with Systemic Lupus Erythematosus	Khodamoradi Z, Nazarinia M.A, Bazdar S.	International Journal of Rheumatic Diseases 2017-20 (Suppl. 1): 17-131	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
260.	Acquired hemophilia as initial presentation in a patient with systemic lupus erythematosus	Khodamoradi Z.; Nazarinia M.A.; Bazdar S.	Current Rheumatology Reviews. 2017;13:236-238	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
261.	Management of bleeding in Acquired Hemophilia (AH): Results of the European Acquired Hemophilia Registry (EACH2)	Knöbl, P.; Baudo, F.; Collins, P.W.; Huth-Kühne, A.; Levesque, H.; Marco, P.; Nemes, L.; Pellegrini, F.; Tengborn, L.	Hamostaseologie . 2011;31:A20	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Dodatkowe do EACH2.
262.	Management of bleeding in acquired hemophilia: Results of the European acquired hemophilia registry (EACH2)	Knoebl, P.; Baudo, F.; Collins, P.W.; Huth-Kuehne, A.; Levesque, H.; Marco, P.; Nemes, L.; Pellegrini, F.; Tengborn, L.	Blood. 2010;116:	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Dodatkowe do EACH2.
263.	Acquired factor VIII-specific ant body disorder accompanied by a life-threatening retroperitoneal hematoma.	Kondo, E; Utsumi, M; Hattori, M; Tsushita, K; Nakahara, Y; Tanaka, M; Takamatsu, J	Intern Med. 1995 Sep;34(9):901-3.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
264.	Management of massive and long lasting coagulation impairment due to an acquired factor VIII inhibitor - A case report	Koscielny, J.; Langer, E.; Vögeler, S.; Hilpert, J.; Berger, G.; Brack, A.	Hamostaseologie . 2010;30:A46	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
265.	Acquired haemophilia: Clinical manifestations and management. A 15 years experience from a single centre	Kouramba, A.; Anastasopoulou, I.; Kotsi, P.; Chanos, A.; Kanellopoulou, G.; Gavalaki, M.; Katsarou, O.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:624	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
266.	Management of acquired inhibitors of coagulation in patients with coexisting cardiovascular disease	Kouramba, A.; Gavalaki, M.; Anastasopoulou, I.; Chanos, A.; Kalfa, I.; Nikolaou, E.; Kotsi, P.; Katsarou, O.	Haemophilia. 2015;21:44	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
267.	Acquired factor VIII haemophilia in a patient with acute necrotic pancreatitis	Kraemer, D.M.; Kraus, M.R.	Journal of Internal Medicine. 2003;254:301-303	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
268.	Treatment of serious bleeds with a B-domain deleted recombinant porcine sequence factor VIII (OBI-1) in patients with acquired hemophilia a: A prospective clinical trial	Kruse-Jarres, R.; St. Louis, J.; Greist, A.; Shapiro, A.D.; Smith, H.; Chowdary, P.; Drebes, A.B.;	Blood. 2013;122:	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
		Gomperts, E.D.; Chapman, M.; Mo, M.; Novack, A.; Farin, H.D.			OBI-1.
269.	Recombinant porcine sequence factor VIII (OBI-1): Results from a prospective clinical study investigating the treatment of serious bleeds in patients with acquired hemophilia A	Kruse-Jarres, R.; St-Louis, J.; Greist, A.; Shapiro, A.; Smith, H.; Chowdary, P.; Drebes, A.; Gomperts, E.; Chapman, M.; Mo, M.; Novack, A.; Farin, H.	Haemophilia. 2014;20:1	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania OBI-1.
270.	Treatment of serious bleeds in a prospective clinical trial with a b-domain deleted recombinant porcine sequence factor VIII (OBI-1) in patients with acquired hemophilia a	Kruse-Jarres, R.; St-Louis, J.; Greist, A.; Shapiro, A.; Smith, H.; Chowdary, P.; Drebes, A.; Gomperts, E.; Chapman, M.; Mo, M.; Novack, A.; Farin, H.	American Journal of Hematology. 2014;89:E41-E42	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania OBI-1.
271.	Treatment of serious bleeds with an antihaemophilic factor VIII (Recombinant), porcine sequence (OBI-1) in patients with acquired haemophilia a	Kruse-Jarres, R.; St-Louis, J.; Greist, A.; Shapiro, A.; Smith, H.; Chowdary, P.; Drebes, A.; Gomperts, E.; Bourgeois, C.; Mo, M.; Novack, A.; Farin, H.; Ewenstein, B.	Haemophilia. 2015;21:62	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania OBI-1.
272.	Upper gastrointestinal bleeding in a patient with concomitant bullous pemphigoid and acquired factor 8 deficiency	Kuang J.; Chew W.D.	Journal of Gastroenterology and Hepatology. 2018;33:333	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
273.	Ecchymosis and isolated elevated APTT	Kumar H.; Weaver T.; Zeman K.	Journal of the American Geriatrics Society. 2018;66:S28	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
274.	Acquired hemophilia as a paraneoplastic manifestation of gastrointestinal stromal tumor	Kumar, B.	Southern Medical Journal. 2010;103:704-705	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
275.	Acquired factor viii inh bitors: Three cases	Kyaw, T.Z.; Jayarane, S.; Bee, P.C.; Chin, E.F.M.	Turkish Journal of Hematology. 2013;30:76-80	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
276.	A single center clinical survey on the treatment of 24 cases of acquired hemophilia A: A 2011 update	Kyoichi, O.; Suzuki, T.; Otaki, M.; Seita, I.; Muramatsu, T.; Yotsumoto, M.; Hagiwara, T.; Amano, K.; Fukutake, K.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:806	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
277.	Acquired Factor VIII Inhibitor and Cardiopulmonary Bypass.	Langin, Matthias; Konrad, Mark; Reichart, Bruno; Bauer, Andreas; Lison, Susanne	J Cardiothorac Vasc Anesth. 2018 Apr;32(2):952-955.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
278.	Hemomediastinum from endobronchial ultrasound-guided biopsy leading to diagnosis of acquired hemophilia	Lat, T.; Lipatov, K.; Delmas, T.; Ghamande, S.; Long, R.	Chest. 2016;150:1040A	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
279.	Acquired hemophilia-hard to diagnose, hard to therapy and cost-intensive clinical insights into a rare	Lauer H.; Stephan B.; Gro J.; Link A.; Schenk J.	Vasa - European Journal of Vascular	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	blood coagulation disorder.		Medicine. 2014;43:44-45		końcowych do badania Link 2013
280.	The first case of postpartum acquired hemophilia A in Korea.	Lee, Ji Hyun; Kim, Dong-Hwan; Yoo, Kiyong; Choi, Yongmook; Kim, Sun-Hee; Kim, Hee-Jin	J Korean Med Sci. 2011 Sep;26(9):1247-9.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
281.	Second case of postpartum acquired hemophilia a in a korean female	Lee, K.S.; Shim, Y.J.; Jang, K.M.; Hyun, S.Y.	Blood Research. 2014;49:205-207	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
282.	The treatment of acquired Haemophilia A in the elderly: Lost game or winning combination?	Lekovic, D.; Mitrovic, M.; Sretenovic, M.; Antic, D.; Miljic, P.; Elezovic, I.	Haemophilia. 2014;20:4	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
283.	A novel mechanism of capturing post-marketing safety information on recombinant factor viia (rfviiia) in the rare disorder acquired HEMOPHILIA: THE ACQUIRED HEMOPHILIA SURVEILLANCE (AHS) PROJECT	Lentz, S.; Tandra, A.; Doucette, K.; Cooper, D.L.	Value in Health. 2011;14:A60	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
284.	A novel approach to capturing post-marketing safety information on recombinant factor viia (RFVIIA) in acquired hemophilia: Final data from the acquired hemophilia surveillance (AHS) project	Lentz, S.R.; Tandra, A.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Blood. 2012;120:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
285.	The acquired hemophilia surveillance (AHS) project: A novel mechanism of capturing post-marketing safety information on RFVIIA (novoseven®) in acquired hemophilia	Lentz, S.R.; Tandra, A.; Peters, T.J.; Cooper, D.L.	Blood. 2010;116:	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania HTRS.
286.	A novel supplemental approach to capturing post-marketing safety information on recombinant factor VIIa in acquired hemophilia: the Acquired Hemophilia Surveillance project.	Lentz, Steven R; Tandra, Anand; Gut, Robert Z; Cooper, David L	J Blood Med. 2014 Jan 13;5:1-3..	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Do badania HTRS
287.	Successful treatment of acquired hemophilia in a patient with systemic lupus erythematosus	Leung, M.C.; Yim, C.W.; Lin, S.Y.; Chow, E.; Ng, W.L.	International Journal of Rheumatic Diseases. 2010;13:247	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
288.	Cross-reactivity to porcine factor VIII of factor VIII inhibitors in patients with haemophilia in Australia and New Zealand.	Lloyd, J V; Street, A M; Berry, E; McPherson, J; Ekert, H; Lammi, A; McWhirter, W R; Duncan, E M; Maxwell, E L; Rowell, J; Baker, R I; Leahy, M F; Jupe, D	Aust N Z J Med. 1997 Dec;27(6):658-64.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
289.	Acquired hemophilia A: Literature review and report of two cases	Lluch-Garcia, R.; Valero-Nunez, M.; Garcia-Navarro, I.; López-Martínez, A.; Luis-Hidalgo, M.M.; Bautista-Claver, T.; Sancho-Tello, R.; Mena, F.; Mayans-Ferrer, J.R.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:1026	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
290.	The first Italian experience of clinical use of obizur, recombinant porcine sequence factor VIII (rpFVIII), for acquired haemophilia a (AHA)	Lodigiani, C.; Ferrazzi, P.; Libré, L.; Pacetti, V.; Colombo, A.; Francescut, C.; Beltrametti, M.C.; Quaglia, I.	Haemophilia. 2017;23:52-53	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
291.	Long-term outcomes of acquired hemophilia A: A 16-year single institution prospective cohort experience	Loloi J.; Moroi M.K.; Songdej N.; Al-Mondhiry H.A.	American Journal of Hematology. 2018;93:E41-E42	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
292.	Economic impact of RPFVIII in the management of acquired hemophilia A	Lorenzoni V.; Triulzi I.; Turchetti G.	International Journal of Technology Assessment in Health Care. 2017;33:194	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
293.	The tipping point: The critical role of therapeutic apheresis in a case of refractory acquired hemophilia.	Losos M, Scrape S, Joshi S, Shmookler A, Chen J,	J. Clin. Apheresis 2017-32: 564-566	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
294.	Acquired hemophilia a in an african-american male after stem cell transplant for sickle cell disease: Successful treatment with recombinant porcine factor viii (obi-1) and tolerance induction with rituximab and prednisone	Lozier, J.N.; Nghiem, K.; Lee, M.; Hodsdon, B.; Joe, G.; Weitzel, R.P.; Tisdale, J.F.; Hsieh, M.	Blood. 2012;120:	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Dodatkowe do Lozier 2014.
295.	Transplacental transfer of postpartum inhibitors to factor VIII.	Lulla, R R; Allen, G A; Zakariya, A; Green, D	Haemophilia. 2010 Jan;16(1):14-7.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
296.	US experience with recombinant factor VIIa for surgery and other invasive procedures in acquired haemophilia: analysis from the Hemostasis and Thrombosis Research Society Registry.	Ma, A D; Kessler, C M; Al-Mondhiry, H A B; Gut, R Z; Cooper, D L	Haemophilia. 2016 Jan;22(1):e18-24.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
297.	Treatment of acute bleeds in acquired hemophilia with recombinant factor VIIA (rFVIIA): An updated analysis from the hemophilia and thrombosis research society (HTRS) registry	Ma, A.; Kessler, C.M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:476	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania HTRS.
298.	Use of recombinant factor VIIa (rFVIIa) for acute bleeding episodes in acquired hemophilia: Recent analysis from the ongoing Hemophilia and Thrombosis Research Society (HTRS) registry	Ma, A.D.; Kessler, C.M.; Gut, R.Z.; Cooper, D.L.	Haemophilia. 2011;17:567	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania HTRS.
299.	Successful response to rituximab, cyclophosphamide and corticosteroids as first line therapy in a post-partum patient with very high-titre acquired factor VIII Inhibitor	Malato A.; Acquaviva F.; Felice R.; Magrin S.; Lo Coco L.; Napolitano M.; Fabbiano F.	Haemophilia. 2016;22:90-91	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
300.	Use of recombinant porcine factor viii post licensure: A single-institution experience	Martin, K.A.; Kasthuri, R.S.; Mooberry, M.J.; Chen, S.-L.; Ma, A.D.; Key, N.S.	American Journal of Hematology. 2016;91:E425	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Martin 2016
301.	Acquired hemophilia A manifesting as	Matsuoka, A.; Sasaki,	Journal of	Punkty	Brak

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	plasma transfusion-uncontrolled severe bleeding 2 weeks after chorioamnionitis-induced abortion	H.; Sugimori, C.; Hirabuki, S.; Hoshiba, T.; Fujiwara, H.	Obstetrics and Gynaecology Research. 2017	końcowe.	ocenianych punktów końcowych.
302.	Acquired hemophilia A resolution in a hepatitis C virus/human immunodeficiency virus-coinfected patient with cure of hepatitis C by direct-acting antiviral agents	Mauge L.; Pavie J.; Batisse D.; Darnige L.	Hepatology. 2018;67:794-796	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
303.	Factor VIII inhibitor eradication with bortezomib in acquired haemophilia A	McFadyen J, Tran H, Kaplan Z,	British Journal of Haematology, 2017, 178, 979-994	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
304.	Acquired haemophilia presenting with tongue swelling and dysphagia	McLaren O.; Walkden A.	BMJ Case Reports. 2018;11:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
305.	Successful treatment of fulminant postoperative bleeding due to acquired haemophilia.	Mekenkamp, L J M; Beishuizen, A; Slomp, J; Legdeur, M C J C; Klaase, J M; Trof, R J	Neth J Med. 2015 May;73(4):182-6.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
306.	Diagnosis and management of acquired haemophilia A (AHA) patients: Experience of a single center	Mercanti, C.; Santoro, C.; Baldacci, E.; Abbruzzese, R.; Barone, F.; Bochicchio, R.A.; Di Mauro, R.; Parlanti, L.; Mazzucconi, M.G.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:626-627	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
307.	Diagnosis and management of acquired hemophilia a (AHA) patients: Experience of a single center	Mercanti, C.; Santoro, C.; Baldacci, E.; Abbruzzese, R.; Barone, F.; Bochicchio, R.; Mauro, R.; Parlanti, L.; Foa, R.; Mazzucconi, M.	Haematologica. 2013;98:437	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
308.	Treatment of bleeding episodes in acquired haemophilia with activated prothrombin complex concentrate: What is the optimal therapy?	Milan, M.; Gamba, G.; Ambaglio, C.; Montani, N.; Spiezia, L.; Zanon, E.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:119	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Zanon 2015.
309.	Influence of inhibitor characteristics on response to hemostatic and immunosuppressive treatments in acquired hemophilia patients: The CIHA project	Mingot M.E.; Marco-Vera P.; Moret A.; De Cos C.; García-Candel F.; Garrido R.; González-Porras J.R.; López M.F.; Quintana L.; Rodríguez-González R.; Heiniger A.I.	Blood. 2017;130:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
310.	Severe postoperative hemorrhage caused by antibody-mediated coagulation factor deficiencies: report of two cases.	Miura, Tomoya; Ban, Daisuke; Koyama, Takatoshi; Kudo, Atsushi; Ochiai, Takanori; Irie, Takumi; Nakamura, Noriaki; Tanaka, Shinji; Arii, Shigeki	Surg Today. 2014 May;44(5):976-81.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
311.	A Case Report of Anticoagulation Management in Acquired Hemophilia Associated With Levofloxacin	Mor L.T.; Holley K.	Journal of Pharmacy Practice. 2018;;	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
312.	A Case Report of Anticoagulation	Mor, Lori T; Holley,	J Pharm Pract.	Punkty	Brak



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	Management in Acquired Hemophilia Associated With Levofloxacin.	Kristina	2018 Sep 6:897190018799 186.	końcowe.	ocenianych punktów końcowych.
313.	Acquired hemophilia A: A more benign chronic disease?	Morais, S.; Cruz, E.; Pereira, M.; Campos, M.	Haemophilia. 2010;16:1-2	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
314.	Acquired Factor VIII Inhibitor in a Patient of Rheumatoid Arthritis on Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy	Mori T.; Watanabe N.; Kitahara H.; Iwano N.; Koike M.; Komatsu N.	Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion. 2019;35:192-193	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowany ch dawkach komparatora.
315.	REFRACTORY HEMORRHAGIC SHOCK SECONDARY TO ACQUIRED HEMOPHILIA A	Moyer A.; Raphael I.; Daouk S.	Chest. 2019;156:A1964	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowany ch dawkach komparatora.
316.	Acquired hemophilia: A retrospective evaluation in the Ghent University Hospital	Mulliez, S.; Vantilborgh, A.; Steel, E.; Devreese, K.	International Journal of Laboratory Hematology. 2014;36:94-95	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
317.	Rituximab and intravenous immunoglobulin (IVIg) for the management of acquired factor VIII inhibitor in multiple myeloma: case report and review of literature.	Muzaffar, Jameel; Katragadda, Lakshmikanth; Haider, Sajjad; Javed, Ali; Anaisie, Elias; Usmani, Saad	Int J Hematol. 2012 Jan;95(1):102-6.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
318.	Acquired hemophilia A presenting post partum	Mytopher, K.; Dudebout, J.; Card, R.; Gilliland, B.	CMAJ. 2007;177:339- 340	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
319.	Perioperative management of bleeds with recombinant porcine FVIII in patients with acquired hemophilia A	Novack, A.; St-Louis, J.; Greist, A.; Shapiro, A.; Smith, H.; Chowdary, P.; Drebes, A.; Lozier, J.; Bourgeois, C.; Mo, M.; Farin, H.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:104	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania OBI-1.
320.	PRO27 ECONOMIC BURDEN OF ACQUIRED HEMOPHILIA IN COLOMBIA	Ordonez Molina J.E.	Value in Health. 2019;22:S340	Punkty końcowe.	Brak analizy ocenianych punktów końcowych
321.	Diagnostic delay in acquired haemophilia: Analysis of causes and consequences in a 20-year Spanish cohort	Pardos-Gea J.; Fernández-Díaz N.; Parra R.; Cortina V.; Altisent C.	Haemophilia. 2018;24:e163- e166	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
322.	Combined use of antifibrinolytics and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) is not related to thromboembolic events in patients with acquired haemophilia A: data from FAIR Registry	Pasca S.; Ambaglio C.; Rocino A.; Santoro C.; Cantori I.; Zanon E.; Siragusa S.; Napolitano M.; Federici A.B.; Mameli L.; Giuffrida G.; Falanga A.; Lodigiani C.; Santoro R.C.	Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 2019;47:129-133	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FAIR
323.	Combined use of antifibrinolytics and activated prothrombin complex concentrate (aPCC) is not related to thromboembolic events in patients with acquired haemophilia A: data from FAIR Registry.	Pasca, S.; Ambaglio, C.; Rocino, A.; Santoro, C.; Cantori, I.; Zanon, E	J Thromb Thrombolysis. 2018 Sep 28.	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania F.A.I.R.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
324.	Acquired haemophilia in urticarial vasculitis revealed by injudicious heparin	Patel, N.; Shovel, L.; Moran, N.; Woo, K.; Stewart, G.; Tricot, T.	Journal of the Royal Society of Medicine. 2006;99:151-152	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
325.	Acquired haemophilia A associated with autoimmune thyroiditis: a case report.	Pathirana, Upul G P; Gunawardena, Nirmali; Abeysinghe, Hiranya; Copley, Hannah Charlotte; Somarathne, M G Dhamm ka	J Med Case Rep. 2014 Dec 29;8:469.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
326.	A Hematological Menace: Multiple Venous Thrombosis Complicated by Acquired Factor VIII Deficiency.	Paudel, Robin; Dominguez, Luis W; Dogra, Prerna; Suman, Saurav; Badin, Simon; Wasserman, Carrie	Am J Case Rep. 2016 Apr 4;17:214-8.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
327.	Acquired hemophilia A in a patient with autoimmune hepatitis, autoimmune thyroiditis and seronegative rheumatoid arthritis	Pfrepper, C.; Bruegel, M.; Unger, S.; Niederwieser, D.; Braunert, L.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:937-938	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
328.	Repeated administration of low dose monoclonal antiCD20 antibody rituximab (Rtx) in refractory acquired hemophilia A (AHA): A case report	Pileckyte, R.; Gailiute, N.; Malciute, L.; Drungiene, A.; Griskevicius, L.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2011;9:478	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
329.	Severe haemorrhagic diathesis in pregnant woman with systemic lupus erythematosus (SLE) and acquired haemophilia (AH)	Podolak-Dawidziak, M.; Sebastian, A.; Mezdras, E.; Zborowski, M.; Mizerskaskóra, M.; Wiland, P.; Zimmer, M.; Kuliczowski, K.	Haemophilia. 2013;19:82	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
330.	A case of acquired haemophilia secondary to atypical carcinoid tumour	Prasannan N.; Chatterjee B.; Pasi J.; McDonald V.; Maposa W.; Ricketts W.; Lau K.; Giaslaktiotis K.; Ocansey A.; Bowles L.; Hart D.	British Journal of Haematology. 2019;185:196	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
331.	Acquired haemophilia A: The thromboelastogram role	Preti P.S.; Sacco C.; Calabretta F.; Dacrema A.; Russo M.; Caneva L.; Ticozzelli G.; Ambaglio C.	Blood Transfusion. 2018;16:s502	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
332.	Acquired hemophilia A presenting in an elderly man after a thrombotic event-a clinical case	Preto R.; Syamro N.; Orfao G.; Marques D.; Alves F.; Salvado R.; Tomaz J.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2019;3:413	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
333.	Simultaneous idiopathic acquired factor VIII inhibitor and deep venous thrombosis: A case report	Que, F.V.; Natino, D.F.; Ganzon, M.S.; Alejandro, I.; Esposito, E.	Haemophilia. 2013;19:13	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
334.	Acquired hemophilia a in a patient with previously healthy: Case report	Ramanayake, R.D.	Vox Sanguinis. 2012;103:242-243	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
335.	Sequential combined bypassing therapy in the treatment of unresponsive bleeding in patients with acquired hemophilia	Rocino, A.; Spiezia, M.; Capasso, F.; Torre, S.; Russo, V.; Liguori, L.	Haemophilia. 2012;18:2	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
336.	Acquired hemophilia a in multiple	Roy A.; Sasapu A.	Journal of	Punkty	Brak

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	sclerosis		Investigative Medicine. 2019;67:446	końcowe.	informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
337.	Acquired factor VIII Inhibitors: A single institution retrospective, observational study	Ruck, L.; Blinder, M.A.; Berger, W.	Blood. 2016;128:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
338.	A case of acquired hemophilia preceding diagnosis of hepatocellular carcinoma	Rutledge, B.P.; Jasti, P.; Alward, A.	American Journal of Gastroenterology. 2016;111:S857-S858	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
339.	Acquired haemophilia a and pulmonary thromboembolism in JAK2 positive myeloproliferative syndrome: A case report	Sacco C, Russo M, Zane F, Bellini M, Preti P.S, Ambaglio C.	Blood Transfus 2017-15 Suppl 4	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
340.	Acquired hemophilia A: A late-responder patient with very high inhibitor titre	Sacco C.; Dell'Aera D.; Reduzzi M.; Ciola M.; Calabretta F.; Falaschi F.; Martignoni A.; Invernizzi R.; Ambaglio C.	Italian Journal of Medicine. 2018;12:15	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
341.	Acquired haemophilia a and pulmonary thromboembolism in JAK2 positive myeloproliferative syndrome: A case report	Sacco C.; Russo M.; Zane F.; Bellini M.; Preti P.S.; Ambaglio C.	Blood Transfusion. 2017;15:s535	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
342.	Aggressive immunosuppression may be required for optimal management of Acquired Hemophilia	Saleh, A.; Owaidah, T.; Rasheed, W.; Mohamed, S.; Alzahrani, H.	Haemophilia. 2014;20:4	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
343.	Acquired haemophilia a (AHA): Clinical features and management of patients from a single center	Santoro, C.; Mercanti, C.; Baldacci, E.; Abbruzzese, R.; Barone, F.; Bochicchio, A.R.; Di Mauro, R.; Parlanti, L.; Foa, R.; Mazzucconi, M.G.	Haematologica. 2013;98:106	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
344.	A case of acquired haemophilia A complicated by peritonitis after distal gastrectomy.	Sato, K; Tsukada, N; Inamura, J; Kon, M; Ito, S; Hirai, K; Hosoki, T	Haemophilia. 2016 Sep;22(5):e469-71.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
345.	Improved clinical outcome of Acquired Hemophilia A (AHA): Results of the Düsseldorf study	Scharf, R.E.; Gheisari, R.; Bomke, B.; Hoffmann, T.; Dücker, C.; Stockschräder, M.	Hamostaseologie . 2010;30:A46	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Dusseldorf study.
346.	Acquired haemophilia patients' journey from the exhaustive French nationwide database collecting the activity in hospital (programme of medicalisation of the systems of information-PMSI)	Schved J.-F.; Aouba A.; Borel-Derlon A.; Borg J.-Y.; Gaude A.; Guillet B.; Lévesque H.; Villette B.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:827	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
347.	An Unusual Etiology for Elevation of Activated Partial Thromboplastin Time (aPTT) in SLE: Acquired Hemophilia and Lupus Anticoagulant.	Seethala, Srikanth; Collins, Nathaniel P Jr; Comerchi, George Jr	Case Rep Hematol. 2013;2013:52178 5.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
348.	Management of bleeding in acquired	Sessa J.; Wang S.;	Critical Care	Punkty	Brak

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	hemophilia A	Hanna A.; Axelrad A.	Medicine. 2018;46:267	końcowe.	ocenianych punktów końcowych.
349.	Diagnosis and treatment of acquired hemophilia: A single-center experience	Sokołowska B.; Kozińska J.; Koziół M.; Wss k-Szczepanek E.; Szczepanek D.; Hus M.	Polish Archives of Internal Medicine. 2017;127:796-799	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych. Ze względu na długi okres interwencji nie można wykluczyć leczenia profilaktycznego.
350.	Postpartum acquired factor VIII inhibitors: results of a survey.	Solymoss, S	Am J Hematol. 1998 Sep;59(1):1-4.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
351.	Treatment of acute bleeds in acquired hemophilia: An updated analysis from the hemophilia and thrombosis research society (HTRS) registry	Sood, S.L.; Konkle, B.A.; Kessler, C.M.; M, A.D.; Cooper, D.L.	Blood. 2009;114:	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania HTRS.
352.	Sequential combined bypassing therapy in the treatment of unresponsive bleeding in patients with acquired haemophilia	Spiezia, M.M.; Rocino, A.; Capasso, F.; Torre, S.; Russo, V.; Liguori, L.; Mastrullo, L.	Haematologica. 2011;96:20	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
353.	Recombinant B-domain deleted porcine factor VIII (OBI-1) safety and efficacy in the treatment of acquired hemophilia A: Interim results	St. Louis, J.; Kruse-Jarres, R.; Greist, A.; Shapiro, A.D.; Smith, H.; Drebes, A.B.; Lozier, J.N.; Gomperts, E.D.	Blood. 2012;120:	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania OBI-1.
354.	Acquired haemophilia A: A case report	Stemplewski A, Stemplewska P, Gorzelak-Pabiś P, Broncel M,	Medical Studies/Studia Medyczne 2017; 33 (3): 227-231	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
355.	Critical insights into acquired haemophilia A and risk/benefit aspects with regard to clinical complications: A case report	Stephan, B.; Lauer, H.; Groß, J.; Link, A.; Schenk, J.F.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:758-759	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
356.	Acquired Hemophilia of Unknown Etiology in an Elderly Man: Case Report.	Stephen, Sonia Elvina; Loong, Joel Lee Xiang; Hoong, Chan Kwok; Lim, Soo Min; Botross, Nevein Philip	Am J Case Rep. 2018 Jul 23;19:858-863.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
357.	The inhibitor within	Suboc, T.M.B.; Kris.; HombPfeifer, K.	Journal of General Internal Medicine. 2011;26:S402	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
358.	The result of Chinese acquired hemophilia registry (CARE): Conditions and challenges	Sun B.	Haemophilia. 2018;24:12-13	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych.
359.	Clinicopathological features of TAFRO syndrome complicated by acquired hemophilia A and development of cardiopulmonary	Suzuki K.; Matsumoto T.; Iwashita Y.; Ishikura K.; Fujioka M.; Wada H.; Katayama N.; Imai	International Journal of Hematology. 2019;109:737-	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	arrest that were successfully treated with VA-ECMO and tocilizumab	H.	743		komparatora.
360.	Utility of measurement of plasma thrombin generation using calibrated automated thrombography (CAT) in the management of acquired haemophilia	Tan S.Y.M.; Wong W.H.; Tan C.W.; Kaur H.; Tan D.; Lee L.H.; Mya D.; Ng H.J.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:827	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
361.	Practical clinical experience with recombinant porcine FVIII for acquired hemophilia A	Tarantino, M.; Cuker, A.; Hardesty, B.; Roberts, J.; Sholzberg, M.	American Journal of Hematology. 2016;91:E416-E417	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Tarantino 2017.
362.	Acquired haemophilia--a therapeutic challenge.	Teh, A; Leong, K W; Bosco, J J; Koong, P L; Jayarane, S	Med J Malaysia. 1995 Jun;50(2):166-70.	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
363.	Pregnancy-associated acquired haemophilia A: results from the European Acquired Haemophilia (EACH2) registry.	Tengborn, L; Baudo, F; Huth-Kuhne, A; Knoebl, P; Levesque, H; Marco, P; Pellegrini, F; Nemes, L; Collins, P	BJOG. 2012 Nov;119(12):1529-37.	Punkty końcowe.	Subpopulacja kobiet w połogu z badania EACH2.
364.	The development of acute systemic multiple thrombosis after achieving remission during systemic glucocorticoid therapy for acquired hemophilia A	Toyama K.; Yasumoto A.; Nakamura F.; Arai S.; Kurokawa M.	Internal Medicine. 2018;57:2237-2241	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
365.	Acquired inhibitor of factor VIII associated with prostate cancer-a case report	Urbaniak-Kujda, D.; Kapelko-Słowik, K.; Podolak-Dawidziak, M.; Kuliczowski, K.	Haematologica. 2011;96:655-656	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania Kapek-Słowik 2013
366.	Clinical features and therapeutic approach to AHA: A single-centre experience	Valdre L.; Piscitelli L.; Manzi C.; Rodorigo G.	Haemophilia. 2019;25:123-124	Punkty końcowe.	Brak analizy ocenianych punktów końcowych
367.	A single center experience of patients with acquired hemophilia a	Valdre, L.; Piscitelli, L.; Rodorigo, G.; Legnani, C.; Cini, M.; Palareti, G.	Blood Transfusion. 2012;10:s82	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
368.	Experience on the treatment of acquired haemophilia	Valdre, L.; Piscitelli, L.; Rodorigo, G.; Legnani, C.; Cini, M.; Palareti, G.	Haemophilia. 2013;19:30	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
369.	A suspected torn soleus muscle as presenting manifestation of acquired haemophilia A: A diagnostic pitfall	Van Der Beken Y.; Orlando C.; Fostier K.; Jochmans K.	Thrombosis Research. 2017;151:S119	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
370.	Acquired hemophilia: Initial presentation, management and outcome. Experience of a single hemophilia centre	Vasconcelos F.; Delgado B.; Vaz C.; Carvalho M.; Gonçalves L.; Lopes M.; Koch C.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:824	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
371.	Acquired hemophilia after a spider bite	Vinayek, N.; Kloecker, G.H.; Riley, B.C.	Blood. 2012;120:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
372.	Acquired haemophilia: New evaluation from the haemostasis laboratory	Vitale S.; Napolitano M.; Siragusa S.; Ciaccio M.; Zora E.; Bonura F.; Segreto M.; Lo Coco L.	Blood Transfusion. 2016;14:s813	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
373.	Effects of an awareness campaign towards hospital cases of acquired hemophilia A (AHA) 2010-2015 in Germany-Updated	Wahler S.	Hamostaseologie . 2018;38:A14	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
374.	Epidemiology, spectrum of clinical manifestations and diagnostic issue of acquired haemophilia: A case series	Wan Ab Rahman W.S.; Abdullah W.Z.; Husin A.; Nik Mohd Hassan N.F.F.; Hassan M.N.; Zulkaffli Z.	Malaysian Journal of Pathology. 2019;41:185-189	Punkty końcowe.	Brak informacji o zastosowanych dawkach komparatora.
375.	Acquired hemophilia A associated with therapeutic cupping	Weng, Y.-M.; Hsiao, C.-T.	American Journal of Emergency Medicine. 2008;26:970.e1-970.e2	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
376.	First-line combination immunomodulatory treatment with rituximab for acquired hemophilia	Wilson, B.C.; Hoellein, A.R.; Means, R.T.	Journal of Investigative Medicine. 2011;59:519-520	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
377.	Therapeutic plasma exchange as part of multimodal treatment of acquired hemophilia in a patient with concurrent acute intracerebral bleed and pulmonary embolism.	Wool GD, Chapel D, Trembl A, Miller JL	Transfusion volume 57, July 2017-1827-1832	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
378.	Acquired factor VIII inhibitor: A single institution experience with 62 patients	Wysokinska, E.M.; Mehta, R.; Grill, D.; Pruthi, R.K.	Blood. 2013;122:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
379.	Durable remissions in acquired hemophilia patients with inhibitor-titer-based tailoring of treatment strategy optimizing rituximab usage - A case series from single institution in Saudi Arabia	Zaidi, S.Z.A.; Iqbal, S.; Tailor, I.K.; Motabi, I.H.; Al-Shehry, N.F.; Elghazaly, A.A.; Al-Mudaibigh, S.; Zaidi, A.Z.; Al-Humaidi, A.	Blood. 2014;124:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
380.	Acquired hemophilia a in the debut of a diabetes mellitus	Zanabli Al-Sibai, J.; Arias, T.; Solano, J.; Bernardo, A.; Fonseca, A.; Soto, I.	Haemophilia. 2017;23:86-87	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
381.	Activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia a: An italian registry-the F.A.I.R. study	Zanon E.; Mazzucconi M.G.; Milan M.; Gamba G.; Rocino A.; Siragusa S.; Cantori I.; Mameli L.A.; Giuffrida G.; Falanga A.; Federici A.B.; Lodigiani C.; Santoro R.	Blood Transfusion. 2016;14:s742	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania F.A.I.R.
382.	Efficacy and safety of combined use of APCC and antifibrinolytics in acquired hemophilia A: Results from the fair registry	Zanon E.; Pasca S.; Gamba G.; Giuffrida G.; Falanga A.; Federici A.B.; Cantori I.; Siragusa S.; Mazzucconi M.G.; Piseddu G.; Rocino A.; Santoro R.C.; Lodigiani C.	Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017;1:818-819	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania F.A.I.R.
383.	Bleeding relapses reduction in patients with aha using a low dose of apcc as shortterm prophylaxis after	Zanon E.; Pasca S.; Milan M.; Mazzucconi M.G.; Santoro C.;	Blood Transfusion. 2017;15:s535	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	the acute phase of treatment: Data from the fair registry	Gamba G.; Ambaglio C.; Siragusa S.; Napolitano M.; Rocino A.; Cantori I.; Federici A.B.; Mameli L.; Giuffrida G.; Falanga A.; Lodigiani C.; Santoro R.C.			końcowych do badania F.A.I.R.
384.	"Short-term prophylaxis" regimen with activated prothrombin complex concentrate in the prevention of bleeding relapse in acquired hemophilia	Zanon, E.; Milan, M.; Ambaglio, C.; Saggiorato, G.; Montani, N.; Gamba, G.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2015;13:105	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych. Do Zanon 2015.
385.	Activated prothrombin complex concentrate in acquired haemophilia A: An Italian registry-the F.A.I.R. study	Zanon, E.; Milan, M.; Schino, M.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2013;11:1032	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
386.	Low dose of aPCC after the initial treatment in acquired haemophilia A is useful to reduce bleeding relapses: Data from the FAIR registry.	Zanon, E; Pasca, S; Siragusa, S; Napolitano, M; Santoro, C; Mameli, L; Rocino, A	Thromb Res. 2019 Feb;174:24-26. doi: 10.1016/j.thromres.2018.12.006. Epub 2018 Dec 6.	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FAIR
387.	Activated prothrombin complex concentrate (FEIBA((R))) in acquired haemophilia A: a large multicentre Italian study - the FAIR Registry.	Zanon, Ezio; Pasca, Samantha; Santoro, Cristina; Gamba, Gabriella; Siragusa, Sergio M; Rocino, Angiola; Cantori, Isabella; Federici, Augusto B; Mameli, Luciana; Giuffrida, Gaetano; Falanga, Anna; Lodigiani, Corrado; Santoro, Rita C; Milan, Marta; Ambaglio, Chiara; Napolitano, Mariasanta; Mazzucconi, Maria G	Br J Haematol. 2019 Mar;184(5):853-855. doi: 10.1111/bjh.15175. Epub 2018 Mar 12.	Punkty końcowe.	Brak dodatkowych punktów końcowych do badania FAIR
388.	Prophylaxis of bleedings in acquired haemophilia resistant to inhibitor eradication	Zawilska, K.; Malendowicz, L.; Kurosz, J.	Haemophilia. 2013;19:55-56	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
389.	Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia A	Zeng Yan; Zhou Ruiqing; Duan Xin; Long Dan; Yang Songtao	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2014;:	Punkty końcowe.	Brak ocenianych punktów końcowych.
390.	aPCC vs. rFVIIa for the treatment of bleeding in patients with acquired haemophilia - a cost-effectiveness model.	Kim, Chong H; Simmons, Sierra C; Bui, Chau M; Jiang, Ning; Pham, Huy P	Vox Sang. 2018 Nov 30. doi: 10.1111/vox.12726.	Typ badania.	Badanie ekonomiczne
391.	Evaluation of plasma-derived FVII efficacy for the treatment of bleeding in a murine model of hemophilia A	Matino D.; De Luca A.; Puccetti P.; Fallarino F.; Iorio A.	Blood. 2017;130:	Typ badania.	Badanie na modelu zwierzęcym.
392.	Safety update on recombinant factor VIIa in the treatment of congenital and acquired hemophilia.	Abshire, Thomas	Semin Hematol. 2008 Apr;45(2 Suppl 1):S3-6.	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
393.	Recombinant activated factor VII: 20-year safety update including >5 million administered doses	Benchikh El Fegoun S.; Cooper D.L.; Rojas-Rios A.; Seremetis S.;	Haemophilia. 2018;24:45-46	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
		Négrier C.; Neufeld E.J.			
394.	Clinical effectiveness of recombinant activated factor VII in bleeding disorders	Benchikh El Fegoun S.; Cooper D.L.; Seremetis S.; Négrier C.; Neufeld E.J.	Haemophilia. 2018;24:60-61	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
395.	Thrombotic and embolic events associated with the use of FEIBA in Acquired Haemophilia: A cumulative review	Berg, R.; Gringeri, A.; Ullenhals, E.F.; Reininger, A.J.	Haemophilia. 2014;20:1	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
396.	Safety update on the use of recombinant activated factor VII in approved indications.	Neufeld, Ellis J; Negrier, Claude; Arkhammar, Per; Benchikh el Fegoun, Soraya; Simonsen, Mette Duelund; Rosholm, Anders; Seremetis, Stephanie	Blood Rev. 2015 Jun;29 Suppl 1:S34-41.	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
397.	Thrombotic events with recombinant activated factor VII (rFVIIa) in approved indications are rare and associated with older age, cardiovascular disease, and concomitant use of activated prothrombin complex concentrates (aPCC).	Rajpurkar, Madhvi; Croteau, Stacy E; Boggio, Lisa; Cooper, David L	J Blood Med. 2019 Sep 18;10:335-340. doi: 10.2147/JBM.S219573. eCollection 2019.	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
398.	Thromboembolic event rate in patients exposed to anti-inhibitor coagulant complex: a meta-analysis of 40-year published data.	Rota, Matteo; Cortesi, Paolo A; Crea, Roberto; Gringeri, Alessandro; Mantovani, Lorenzo G	Blood Adv. 2017 Dec 12;1(26):2637-2642.	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
399.	The use of recombinant activated factor VII in patients with acquired haemophilia.	Tiede, Andreas; Amano, Kagehiro; Ma, Alice; Arkhammar, Per; El Fegoun, Soraya Benchikh; Rosholm, Anders; Seremetis, Stephanie; Baudo, Francesco	Blood Rev. 2015 Jun;29 Suppl 1:S19-25.	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
400.	Lessons from a systematic literature review of the effectiveness of recombinant factor VIIa in acquired haemophilia.	Tiede, Andreas; Worster, Andrew	Ann Hematol. 2018 Oct;97(10):1889-1901.	Typ publikacji	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
401.	Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors.	Abshire, T; Kenet, G	J Thromb Haemost. 2004 Jun;2(6):899-909.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
402.	Clinical efficacy of prothrombin complex concentrates and recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding episodes in patients with factor VII and IX inhibitors.	Barthels, M	Thromb Res. 1999 Aug 15;95(4 Suppl 1):S31-8.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne – brak oceny OBI
403.	Eptacog beta: a novel recombinant human factor VIIa for the treatment of hemophilia A and B with inhibitors.	Biron-Andreani, Christine; Schved, Jean-Francois	Expert Rev Hematol. 2018 Dec 21.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
404.	rFVIIa in trauma: A review and opinion-based guidelines	Bruder, E.; Howes, D.W.	Trauma. 2007;9:237-243	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
405.	Erratum to: Susoctocog Alfa: A Review in Acquired Haemophilia A.	Burness, Celeste B; Scott, Lesley J	Drugs. 2016 Jun;76(9):991.	Typ publikacji.	Errata.
406.	Susoctocog Alfa: A Review in	Burness, Celeste B;	Drugs. 2016	Typ publikacji.	Opracowanie



Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
	Acquired Haemophilia A.	Scott, Lesley J	May;76(7):815-21.		wtórne.
407.	Management of acquired hemophilia A: Review of current evidence	Charlebois J.; Rivard G.-É.; St-Louis J.	Transfusion and Apheresis Science. 2018;57:717-720	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
408.	Treatment of acquired hemophilia A	Collins, P.W.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2007;5:893-900	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
409.	Recombinant factor VIIa (eptacog alfa): a review of its use in congenital hemophilia with inhibitors, acquired hemophilia, and other congenital bleeding disorders.	Croom, Katherine F; McCormack, Paul L	BioDrugs. 2008;22(2):121-36.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
410.	Acquired haemophilia syndrome: pathophysiology and therapy.	Elezovic, Ivo	Srp Arh Celok Lek. 2010 Jan;138 Suppl 1:64-8.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
411.	Review of recombinant anti-haemophilic porcine sequence factor VIII in adults with acquired haemophilia A.	Fosbury E, Drebes A, Riddell A, Chowdary P	Ther Adv Hematol. 2017 Sep;8(9):263-272	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
412.	Recombinant factor VIIa: a review on its clinical use.	Franchini, Massimo	Int J Hematol. 2006 Feb;83(2):126-38.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
413.	Recombinant activated factor VII in clinical practice: a 2014 update.	Franchini, Massimo; Crestani, Silvia; Frattini, Francesco; Sissa, Cinzia; Bonfanti, Carlo	J Thromb Thrombolysis. 2015 Feb;39(2):235-40.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
414.	Acquired factor VIII inhibitors.	Franchini, Massimo; Lippi, Giuseppe	Blood. 2008 Jul 15;112(2):250-5.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
415.	Recombinant activated factor VII: mechanisms of action and current indications.	Franchini, Massimo; Lippi, Giuseppe	Semin Thromb Hemost. 2010 Jul;36(5):485-92.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
416.	Recombinant factor VIIa. An update on its clinical use.	Franchini, Massimo; Zaffanello, Marco; Veneri, Dino	Thromb Haemost. 2005 Jun;93(6):1027-35.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
417.	Recombinant activated factor VII: a new treatment for hemophilia	Goudemand, J	Transfus Clin Biol. 1998 Aug;5(4):260-5.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
418.	Clinical experience in acquired hemophilia	Goudemand, J.; Lambert, T.; Négrier, C.; Gruel, Y.; Rothschild, C.	Sang Thrombose Vaisseaux. 2006;18:33-37	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
419.	Factor VIIa in the treatment of haemophilia.	Hedner, U	Blood Coagul Fibrinolysis. 1990 Aug;1(3):307-17.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
420.	Parallel use of by-passing agents in haemophilia with inhibitors: A critical review	Ingerslev J.; Sorensen B.	British Journal of Haematology. 2011;155:256-262	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne niesystematyczne.
421.	Management of coagulation factor VIII (FVIII) inhibitors	Lassila R.	Thrombosis Research.	Typ publikacji.	Praca pogładowa

Lp.	Tytuł	Autorzy	Indeksacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia
			2019;181:S60-S61		
422.	Understanding real-world experience with inhibitor by-pass therapy: FEIBA NF post-authorization safety surveillance (PASS)	Pirck, M.; Spotts, G.; Gajek, H.; Ewenstein, B.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2009;7:836	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
423.	Treatment of patients with acquired inhibitors	Sallah, S.; Aledort, L.	Journal of Thrombosis and Haemostasis. 2005;3:595-597	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
424.	Alternative therapies for the management of inhibitors.	Shima M., Lilicrap D., Kruse-Jarres R.	Haemophilia. 2016;22:36-41	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
425.	Recombinant factor VIIa (Eptacog Alfa): a review of its use in congenital or acquired haemophilia and other congenital bleeding disorders.	Siddiqui, M Asif A; Scott, Lesley J	Drugs. 2005;65(8):1161-77.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
426.	Novel assays in the coagulation laboratory: a clinical and laboratory perspective.	Teichman, Jennifer; Chaudhry, Hina Razzaq; Sholzberg, Michelle	Transfus Apher Sci. 2018 Aug;57(4):480-484.	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
427.	Congenital and acquired hemophilia: Update 2016	Tiede, A.	Oncology Research and Treatment. 2016;39:191-192	Typ publikacji.	Opracowanie wtórne.
428.	Interventions for treating acute bleeding episodes in people with acquired hemophilia	Zeng Y.; Zhou R.; Duan X.; Long D.; Yang S.	Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013;2013:	Typ publikacji.	Protokół do przeglądu systematycznego.

### A.3. Badania w toku

Identyfikator NCT/ Tytuł	Typ i etap badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja/Komparator	Data rozpoczęcia/ zakończenia / Sponsor
<b>Clinicaltrials.gov</b>					
<b>NCT03199794/ Prospective and Retrospective, Non-interventional Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of Obizur in Real-life Practice</b>	<b>Typ:</b> Obserwacyjne kohortowe <b>Etap:</b> rekrutacja pacjentów	Dorośli pacjenci z nabytą hemofilią A	50	OBI	12.2016/ 05.2021/ Baxalta US Inc (now part of Shire)
<b>EU Clinical Trials Register</b>					
<i>Brak nowych badań</i>					

# Aneks B. Szczegółowa charakterystyka badań włączonych

## B.1. Badania dla preparatu Obizur

### B.1.1. Badanie eksperymentalne

OBI-1-301/301 [8–15]

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie kliniczne fazy 2/3 przeprowadzone metodą otwartej próby w celu oceny skuteczności oraz bezpieczeństwa preparatu Obizur w leczeniu krwawień u pacjentów z AHA.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci (<math>\geq 18</math> lat).</li> <li>Pisemne wyrażenie zgody na udział w badaniu.</li> <li>Nabyta hemofilia z inh bitorem przeciwko FVIII, zdiagnozowana na podstawie następujących kryteriów:               <ol style="list-style-type: none"> <li>wydłużony czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (aPTT),</li> <li>czas protrombinowy (PT) <math>\leq</math>ULN + 2 s oraz płytki krwi w normie,</li> <li>nieprawidłowy wynik w teście mieszania aPTT</li> <li>obniżony poziom aktywności FVIII (<math>&lt; 10\%</math>).</li> </ol> </li> <li>Udokumentowany przez badacza ciężki epizod krwawienia.</li> <li>Zdolność i chęć do wykonywania poleceń i uczestniczenia we wszystkich zaplanowanych wizytach..</li> <li>Oczekiwana długość życia, przed wystąpieniem epizodu krwawienia, min. 90 dni.</li> <li>Pacjenci stosujący leki przeciwzakrzepowe (klopidogrel, heparyna lub analogi heparyny) mogą wziąć udział w badaniu pod warunkiem, że czas który upłynął od ostatniej dawki leku wynosi min. 3–krotność jego okresu półtrwania.</li> <li>Pacjenci w wieku reprodukcyjnym muszą używać antykoncepcji, dodatkowo kobiety muszą wykonać test ciążyowy w ramach screeningu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Niestabilność hemodynamiczna po transfuzji krwi, resuscytacji płynowej oraz farmakologicznej lub objętościowej terapii płynowej, charakteryzująca się objawowym niedociśnieniem tętniczym, którego rezultatem jest dysfunkcja ważnych narządów, m.in.:               <ol style="list-style-type: none"> <li>Niedokrwienie mięśnia sercowego,</li> <li>Skąpomocz (objętość moczu <math>&lt; 0,5</math> mL/kg w ciągu ostatnich 6 godzin),</li> <li>Hipoperfuzja ośrodkowego układu nerwowego objawiająca się zmianami stanu psychicznego np. splątaniem (chyba, że obecny jest uraz głowy lub krwotok wewnątrzczaszkowy),</li> <li>Pogorszenie funkcji płuc,</li> <li>Kwasica (objawiająca się spadkiem pH i/lub wzrostem poziomu mleczanów).</li> </ol> </li> <li>Krwawienia o znanej niemodyf kowalnej przyczynie.</li> <li>Krwawienie, które prawdopodobnie zostanie samoistnie opanowane bez stosowania leczenia.</li> <li>Miano inhibitora pFVIII <math>&gt; 20</math> BU (prospektywnie lub retrospektywnie).</li> <li>Inna niż nabyta hemofilia skaza krwotoczna w wywiadzie.</li> <li>Nadwrażliwość na substancje pochodzenia wieprzowego lub chemicznego.</li> <li>Kolejne epizody krwawienia w miejscu początkowego krwawienia kwalif kacyjnego w ciągu dwóch tygodni od podania finalnej dawki OBI oraz kolejne epizody krwawienia w miejscu innym niż krwawienie kwalif kacyjne w ciągu tygodnia od podania finalnej dawki OBI.</li> <li>Zastosowanie leków na hemofilię: rFVIIa w ciągu 3 h przed zastosowaniem OBI lub aPCC w ciągu 6 h przed zastosowaniem OBI.</li> <li>Udział w innym badaniu klinicznym w ciągu 30 dni przed pierwszą dawką OBI.</li> <li>Ciąża, karmienie piersią, planowanie poczęcia w trakcie trwania badania.</li> <li>Nieprawidłowe wyniki badań w baseline lub inne medyczne schorzenia, które w opinii badaczy mogłyby narazić bezpieczeństwo pacjenta lub obniżyć szansę na uzyskanie satysfakcjonujących.</li> </ol>

## OBI-1-301/301 [8–15]

## Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii

**Pierwszorzędowy PK:**

- Odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia, w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w 24 godzinie od podania pierwszej dawki leku.

**Drugorzędowe PK:**

- Odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia zatrzymanych dzięki terapii OBI (w ocenie badacza) – sukces terapeutyczny;
- Odsetek ciężkich pierwotnych epizodów krwawienia, w przypadku których obserwowano pozytywną odpowiedź na leczenie OBI w 8 i 16 godzinie od podania pierwszej dawki leku
- Częstość infuzji OBI wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;
- Całkowita dawka OBI wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;
- Całkowita liczba infuzji wymagana do zatrzymania pierwotnego epizodu krwawienia;
- Korelacja pomiędzy pozytywną odpowiedzią na terapię OBI w 8 i 16h a ewentualną kontrolą ciężkich krwawień w 24 h;
- Bezpieczeństwo (TEAE, zgony, immunogenność, TEAE o szczególnej istotności klinicznej).

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji		OBI
Liczba pacjentów/krwawień pierwotnych		29 <sup>a</sup> / 29 <sup>b</sup>
Wiek w latach, średnia (SD)		70 (13)
Liczba mężczyzn, n (%)		19 (66)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)		16 (55)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)		0
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	29 (100)
	Łagodne	0
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]		3 [0–30]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]		31 <sup>c</sup>
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		4 <sup>b</sup>
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	11 (38)
	rFVIIa	7 (24)
	aPCC	3 (10)
	Kwas traneksamowy	3 (10)

## Schemat badania

Interwencja	OBI: Dawka początkowa: 200 U/kg; Kolejne dawki ustalane indywidualnie na podstawie stanu klinicznego pacjenta oraz aktywności czynnika VIII
Kointerwencja	Leczenie immunosupresyjne (monoterapia kortykosteroidami lub kortykosteroidy z cyklofosfamidem lub rytuksymabem)
Okres interwencji	Do momentu zatrzymania krwawienia
Czas trwania badania	90 ± 7 dni od ostatniej dawki OBI; średnio 3–4 miesiące na pacjenta

## Metodyka

Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IID

OBI-1-301/301 [8–15]	
Utrata z badania n (%)	11/29 (38): <ul style="list-style-type: none"> <li>• Działania niepożądane 4 (14)</li> <li>• Utrata z okresu obserwacji 2 (7)</li> <li>• Brak skuteczności 1 (3)</li> <li>• Zgon 1 (3)</li> <li>• Wytworzenie inhibitorów OBI 1 (3)</li> <li>• Terminalna faza choroby 1 (3)</li> <li>• Brak możliwości zweryfikowania stanu końcowego 1 (3)</li> </ul>
Metodyka implementacji danych utraconych	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ze względu na różną długość leczenia, dla niektórych pacjentów nie zebrano danych we wszystkich punktach czasowych, danych tych nie uzupełniano.</li> <li>• Pacjenci, którzy zrezygnowali z udziału w badaniu we wczesnej fazie zakwalifikowani zostali jako „brak odpowiedzi”. Żaden z pts nie był zastąpiony nowym.</li> <li>• W analizie bezpieczeństwa nie imputowano danych</li> <li>• Brakujących danych w poszczególnych punktach czasowych nie imputowano, chyba że wymagane były do przeprowadzenia obliczeń. W tym wypadku wybierano wyniki konserwatywnie (<i>worst-case scenario</i>).</li> </ul>
Metoda analizy wyników	Wyniki z zakresu skuteczności analizowano dla 28 pacjentów z potwierdzoną AHA (mITT); bezpieczeństwo analizowano dla wszystkich pacjentów włączonych do badania (analiza ITT)
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dokonano niesystematycznej oceny działań niepożądanych, które wystąpiły lub zaobserwowano podczas badania (TEAEs) z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów, stopnia ciężkości, związku z terapią OBI. Korzystano ze słownika MedDRA (13.1)
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Wielka Brytania, Indie)
Sponsor badania	Baxalta US Inc. (Baxter)

a) do badania włączono 29 pacjentów, przy czym w późniejszym okresie u jednego z pacjentów wykluczono AHA;

b) głównie do mięśni i stawów; 2 pacjentom podano OBI profilaktycznie przed zabiegiem operacyjnym;

c) dane dla 28 pacjentów z AHA;

d) dane dla 10 pacjentów, u których wartość była mierzalna.

### B.1.2. Badania prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej

Abou-Ismaïl 2019 [17]	
Retrospektywne badanie kohortowe zaprojektowane w celu oceny skuteczności, bezpieczeństwa oraz czasu trwania terapii OBI w okresie 2016-2018.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
bd	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Dawkowanie, sukces terapeutyczny, aktywność FVIII, profil bezpieczeństwa	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	OBI-AHA
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	4/4 <sup>a</sup>
Wiek w latach, średnia (SD)	72,5 (3,2) <sup>b</sup>
Liczba mężczyzn, n (%)	2 (50)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd
Nasilenie krwawienia <sup>b</sup> , n (%)	Ciężkie
	bd

Abou-Ismaïl 2019 [17]		
Łagodne	bd	
Aktywność FVIII, mediana [%]	<1	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, średnia (SD) [BU]	125 (91,2)	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	Bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	
	aPCC	Bd
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	OBI	
Kointerwencja	Bd	
Okres interwencji	Bd (7-27 dawek)	
Czas trwania badania	Bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	bd	

a) Do badania włączono 5 pacjentów, w tym jednego z hemofilią wrodzoną. W niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 4 pacjentów z AHA, b) obliczenia własne na podstawie danych poszczególnych pacjentów.

Crea 2017 [18, 19]	
Prospektywno-retrospektywne, wielośrodkowe badanie rejestrowe prowadzone w ramach nadzoru po wprowadzeniu do obrotu, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo OBI stosowanego w populacji pacjentów z AHA. Badanie w toku.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Dorośli pacjenci (≥ 18 lat). 2. Zdiagnozowana AHA. 3. Epizod krwawienia leczony OBI.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Skuteczność hemostatyczna, dawkowanie, bezpieczeństwo.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AHA
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	14 <sup>a</sup> / 14

Crea 2017 [18, 19]	
Wiek w latach, średnia (SD)	71 (8) <sup>b</sup>
Liczba mężczyzn, n (%)	8 (57)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd
Nasilenie krwawienia, n/N krwawień (%)	Ciężkie 10/19 (53), w tym: 8 pierwotnych, 2 wtórne Łagodne 9/19 (47), w tym: 6 pierwotnych, 2 wtórne, 2 współwystępujące
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem rFVIIa bd aPCC Kwas traneksamowy
Schemat badania	
Interwencja	OBI w dawce ustalonej indywidualnie
Kointerwencja	bd
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania	Ob. do 180 dni po ostatniej dawce OBI (badanie w trakcie)
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Utrata z badania, n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa, USA)
Sponsor badania	Shire International GmbH

a) badanie w toku; w nieniejszej analizie uwzględniono 14 pacjentów (z 19 objętych rejestracją), dla których dostępne były wystarczające dane;  
b) dane dostępne dla 12 pacjentów.

Daughety 2017 [20]	
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone w celu porównania skuteczności i kosztów terapii hemostatycznych u pacjentów z AHA.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z AHA przyjęci do ośrodka w okresie 12.2014–12.2016.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Dawkowanie, skuteczność hemostatyczna, zgon, koszt terapii.	



Daughety 2017 [20]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	9 <sup>a</sup> / 9	
Wiek w latach, średnia	71,3	
Liczba mężczyzn, n (%)	bd	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	
Nasilenie krwawienia <sup>b</sup> , n (%)	Ciężkie	89
	Łagodne	11
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, średnia [BU]	63,5	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	bd
	rFVIIa	
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	OBI+rFVIIa (1 pacjent) lub rFVIIa (6 pacjentów) w dawkach ustalanych indywidualnie	
Kointerwencja	bd	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	Tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	bd	

a) w niniejszej analizie uwzględniono 7 pacjentów, którzy przyjmowali leczenie hemostatyczne;

b) nasilenie krwawień oceniono za pomocą skali WHO: 1 epizod stopnia II, 6 epizodów stopnia III, 2 epizody stopnia IV.

## Ellsworth 2018 [21]

Retrospektywne badanie kohortowe zaprojektowane w celu ustalenia minimalnej dawki skutecznej terapii OBI oraz wpływu reakcji krzyżowej na terapię.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci z AHA przyjmujący terapię OBI w Uniwersytecie północnej Karoliny w okresie 07.2015-04.2018	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Dawkowanie, aktywność FVIII, skuteczność hemostatyczna		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	14/bd <sup>a</sup>	
Wiek w latach, średnia	bd	
Liczba mężczyzn, n (%)	bd	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	
Nasilenie krwawienia <sup>b</sup> , n (%)	Ciężkie	bd
	Łagodne	bd
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, średnia [BU]	bd	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	bd
	rFVIIa	
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	OBI, wg zmodyfikowanego algorytmu	
Kointerwencja	bd	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)	

Ellsworth 2018 [21]		
<b>Sponsor badania</b>	bd	
a) 4 pacjentów uwzględnionych w badaniu Martin 2016		
Kelkar 2017 [22]		
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające postępowanie terapeutyczne u pacjentów z AHA, przeprowadzone w oparciu o dokumentację medyczną ośrodka.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Zdiagnozowana AHA.	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Skuteczność hemostatyczna, krwawienie wtórne, eradykacja inhibitora, zgon.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	6 <sup>a</sup> / 6	
Wiek w latach, mediana [zakres]	79,5 [61–90]	
Liczba mężczyzn, n (%)	bd	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	5 (83)
	Łagodne	1 (17)
Aktywność FVIII, mediana [%]	<1	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	106,5 [33–180]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	
	aPCC	bd
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
<b>Interwencja</b>	rFVIIa (5 pacjentów), OBI (2 pacjentów, po niepowodzeniu terapii rFVIIa)	
<b>Kointerwencja</b>	Wszyscy pacjenci przyjmowali terapię immunosupresyjną (prednison ± cyklofosfamid lub rituxymab)	
<b>Okres interwencji</b>	bd	
<b>Czas trwania badania</b>	bd	
Metodyka		
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywne	
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IVB	
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	bd	
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd	

Kelkar 2017 [22]	
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (USA)
Sponsor badania	bd

a) w niniejszej analizie uwzględniono 5 pacjentów, którzy przyjęli leczenie hemostatyczne.

Martin 2016 [23]							
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA leczonych OBI.							
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia						
1. Zdiagnozowane AHA. 2. Terapia OBI.	bd						
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii							
Sukses terapeutyczny, krwawienia wtórne, całkowita dawka OBI, liczba oraz częstość infuzji konieczne do zatrzymania krwawienia, poziom aktywności FVIII po podaniu dawki inicjującej, bezpieczeństwo, immunogenność							
Charakterystyka populacji							
Cecha populacji	OBI						
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	4 / 13						
Wiek w latach, mediana [zakres]	67,5 [54–78]						
Liczba mężczyzn, n (%)	2 (50)						
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd						
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd						
Nasilenie krwawienia, n (%)	bd						
<table border="0"> <tr> <td>_____</td> <td><b>Ciężkie</b></td> <td></td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td><b>Łagodne</b></td> <td></td> </tr> </table>	_____	<b>Ciężkie</b>		_____	<b>Łagodne</b>		
_____	<b>Ciężkie</b>						
_____	<b>Łagodne</b>						
Aktywność FVIII, zakres [%]	<1–1						
Miano przeciwciał anti-hFVIII, zakres [BU]	54–225						
Miano przeciwciał anti-pFVIII, zakres [BU]	<0,4–8						
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	3 (75)					
	rFVIIa	3 (75)					
	aPCC	0					
	Kwas traneksamowy	0					
Schemat badania							
Interwencja	OBI: w dawce inicjującej 100 U/kg; kolejne podania ustalane indywidualnie						
Kointerwencja	Terapia immunosupresyjna (rytuksymab lub cyklofosfamid+prednizon)						
Okres interwencji	Do momentu uzyskania klinicznej poprawy krwawienia początkowego						
Czas trwania badania	bd						
Metodyka							
Kierunek obserwacji	Retrospektywne						

Martin 2016 [23]	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania, n (%)	nd
Metodyka implementacji danych utraconych	nd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe, USA
Sponsor badania	National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood institute

Tarantino 2017 [24]		
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA leczonych OBI w okresie 11.2014–10.2015.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>Zgoda lekarza nadzorującego lub prowadzącego na wzięcie udziału w badaniu;</li> <li>Zdiagnozowane AHA;</li> <li>Terapia OBI w okresie: listopad 2014–październik 2015</li> </ol>	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Sukces terapeutyczny, krwawienia wtórne, całkowita dawka OBI, liczba oraz częstość infuzji konieczne do zatrzymania krwawienia, poziom aktywności FVIII po podaniu dawki inicjującej, zgon, immunogenność, TEAE o szczególnej istotności klinicznej		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	OBI	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	7 / 8	
Wiek w latach, średnia (SD)	68 (23)	
Liczba mężczyzn (%)	5 (71)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	3 (43)	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	6 (86)
	Łagodne	1 (14)
Aktywność FVIII, zakres [%]	<1–7	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, zakres [BU]	8–205 <sup>a</sup>	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, (%)	Ogółem	7 (100)
	rFVIIa	5 (71)
	aPCC	3 (43)
	Kwas traneksamowy	2 (29)
Schemat badania		
Interwencja	OBI: w dawce ustalonej indywidualnie	

Tarantino 2017 [24]	
<b>Kointerwencja</b>	6 (86%) pacjentów przyjmowało jednocześnie leczenie immunosupresyjne (monoterapia kortykosteroidami lub leczenie skojarzone kortykosteroidy z cyklofosfamidem lub rytuksymabem)
<b>Okres interwencji</b>	bd
<b>Czas trwania badania</b>	bd
Metodyka	
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywne
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IVB
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	nd
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	nd
<b>Konsekutywny dobór próby</b>	tak
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (USA)
<b>Sponsor badania</b>	Baxalta Inc.

a) pomiar dla jednego pacjenta dokonany 2 dnia od diagnozy AHA

## B.2. Badania obserwacyjne dla preparatów FEIBA i NovoSeven

Delgado 2002 [72]	
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii immunosupresyjnej pacjentów z AHA, prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji w okresie:1981–2001.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA.	bd
Oceniane punkty końcowe (PK)	
Czas potrzebny do uzyskania remisji choroby, profil bezpieczeństwa, wyniki laboratoryjne (tj. miano inhibitora FVIII, aktywność FVIII, APTT), zgon pacjenta.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	rFVIIa / aPCC <sup>a</sup>
<b>Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych</b>	1 / 1
<b>Wiek w latach, wartość</b>	79
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>	0
<b>AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)</b>	0
<b>AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)</b>	0
<b>Nasilenie krwawienia, n (%)</b>	
Ciężkie	1 (100)
Łagodne	0
<b>Aktywność FVIII, wartość [%]</b>	2
<b>Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]</b>	bd
<b>Miano przeciwciał anti-pFVIII, wartość [BU]</b>	7,2

Delgado 2002 [72]		
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	bd
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	aPCC, rFVIIa <sup>b</sup>	
Kointerwencja	Pacjent otrzymywał terapię immunosupresyjną (prednizon, cyklofosfamid, immunoglobuliny dożyłne, fludarabina)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	40 dni	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Hiszpania)	
Sponsor badania	bd	

a) do badania włączono w sumie 17 pacjentów z AHA, z czego w niniejszej analizie uwzględniono 1 (6%) pacjenta, u którego zastosowano terapię hemostatyczną aPCC i rFVIIa;

b) brak danych dotyczących schematu dawkowania leków hemostatycznych.

EACH 2 [25, 26]		
Prospektywny, wielośrodkowy rejestr prowadzony w celu raportowania i oceny metod terapii epizodów krwawienia u pacjentów z AHA zdiagnozowanych pomiędzy 2003–2008 r.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. AHA zdiagnozowany pomiędzy 1.01.2003r. a 31.12.2008 r..</li> <li>2. Pierwszy epizod krwawienia i leczenie w I linii aPCC, rFVIIa, FVIII, lub desmopresyną.</li> <li>3. Aktywność FVIII &lt; 50 U/dl.</li> <li>4. Wykrywalny poziom inhibitora hFVIII.</li> <li>5. Udzielenie świadomej zgody na udział w badaniu.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wrodzona hemofilia A.</li> <li>2. Wykrywalny poziom inhibitorów krzepnięcia innych niż skierowane przeciwko FVIII np. przeciw czynnikowi von Willebranda.</li> </ol>	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
<p><b>Pierwszorzędowe PK:</b> Opanowanie pierwszego kwalifikującego krwawienia za pomocą terapii hemostatycznej pierwszego wyboru.</p> <p><b>Drugorzędowe PK:</b> Wystąpienie kolejnego krwawienia; dawkowanie; konieczność wdrożenia terapii hemostatycznej II i III linii; wystąpienie epizodu zakrzepowego, np.: zawału serca, udaru, żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej; zgon.</p>		
Charakterystyka populacji <sup>ab</sup>		
Cecha populacji	rFVIIa	aPCC
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	174 / 174	63 / 63

EACH 2 [25, 26]		
Wiek w latach, mediana [IQR]	73 [15–91]	76,5 [24–92]
Liczba mężczyzn, n (%)	86 (54)	24 (40)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	1 (<1)	0
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	bd
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	142 (90)
	Łagodne	16 (10)
Aktywność FVIII, mediana [IQR] [U/dl]	2 [0–32]	1 [0–40]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [IQR] [BU/ml]	15 [1–2765]	17 [0,1–1700]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	0
	rFVIIa	0
	aPCC	0
	Kwas traneksamowy	0
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa lub aPCC w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	30 (14%) pacjentów przyjmowało terapię antyfibrinolityczną (leki antyfibrinolityczne, transfuzja czerwonych krwinek, immunoadsorpcja, plasmafereza, immunoglobuliny w wysokich dawkach, terapie miejscowa)  Część pacjentów (476 chorych) przyjmowało dodatkowo terapię immunosupresyjną (kortykosteroidy lub rytuksymab ± lek cytotoksyczny) <sup>c</sup>	
Okres interwencji	Do momentu zatrzymania krwawienia	
Czas trwania badania, mediana [IQR]	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Prospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania n (%)	19/307 <sup>d</sup> (6) – brak wyników dla I PK; nie włączono do analizy	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Działania niepożądane, w tym zakrzepica i zgony, zbierane były jako część danych rejestrowych.	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Europa)	
Sponsor badania	NovoNordisk Region Europe A/S, Zurich, Switzerland	

a) rejestr obejmował 501 pacjentów, z czego u 307 zastosowano terapię hemostatyczną; w niniejszej analizie uwzględniono jedynie pacjentów leczonych przy pomocy rFVIIa (n=174) i aPCC (n=63);

b) charakterystykę przedstawiono dla 159 pacjentów leczonych rFVIIa oraz 60 pacjentów leczonych aPCC, dla których dostępne były wyniki I-rzędowego PK;

c) dane dla 501 pts zarejestrowanych w bazie EACH 2;

d) dane dla 307 pacjentów przyjmujących rFVIIa, aPCC, FVIII lub dezmopresynę.



## Gavva 2016 [33]

Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA z okresu 01.01.2010–01.07.2016.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Zdiagnozowana AHA.	bd	
<b>Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii</b>		
Zgon powiązany z AHA; wystąpienie epizodu zakrzepowego; dawkowanie do opanowania krwawienia.		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	12 / 38 <sup>b</sup>	
Wiek w latach, mediana [zakres]	68 [29–88]	
Liczba mężczyzn, n (%)	4 (33)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	7 (58)	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	2 (17)	
Nasilenie krwawienia, n/N krwawień (%)	Ciężkie	15/38 (39)
	Łagodne	23/38 (61)
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]	<1 [ $<1$ –5]	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	102,4 [7,4–5734,4]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	bd
	rFVIIa	
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
<b>Schemat badania</b>		
Interwencja	aPCC/ rFVIIa/ terapia sekwencyjna dawkowanie ustalone indywidualnie	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną <sup>c</sup>	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	0–12 lat	
<b>Metodyka</b>		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednoośrodkowe	
Sponsor badania	bd	

- a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA. Monoterapię aPCC zastosowano w przypadku 10 epizodów krwawień, monoterapię rFVIIa zastosowano w przypadku 1 epizodu krwawienia; w przypadku 26 epizodów zastosowano terapię rFVIIa i aPCC, natomiast 1 nie wymagał leczenia hemostatycznego;  
 b) głównie do mięśni głębokich;  
 c) dane dostępne dla 11/12 pacjentów.

Holme 2005 [36]		
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne w celu oceny postępowania w krwawieniach u pacjentów z AHA zdiagnozowanych w latach 1997–2004.		
Kryteria włączenia i wykluczenia		Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA.		bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Odpowiedź na leczenie hemostatyczne, dawkowanie, bezpieczeństwo.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji <sup>a</sup>	aPCC	rFVIIa
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	5 / 7	1 / 1
Wiek w latach, średnia (SD)	68 (12)	67
Liczba mężczyzn, n (%)	2 (40)	1 (100)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	1 (20)	1 (100)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n [%]	0	0
Nasilenie krwawienia, n/N krwawień (%)	Ciężkie	6/7 (86)
	Łagodne	1/7 (14)
Aktyność FVIII, zakres [%]	<1–6	1
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	22 [20–1350]	28
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	bd
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	aPCC w dawce ustalonej indywidualnie	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie
Kointerwencja	4 pacjentów (80%) otrzymywało terapię immunosupresyjną (prednizon + cyklofosfamid ± winkrystyna i cyklosporyna A)	Pacjent otrzymywał terapię immunosupresyjną (prednizon + cyklofosfamid)
Okres interwencji	Do uzyskania kontroli krwawienia	
Czas trwania badania	6 miesięcy	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne (dane zbierane prospektywnie)	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	

Holme 2005 [36]	
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Norwegia)
Sponsor badania	bd

- a) do analizy włączono 6 pacjentów (43%), których leczono aPCC lub rFVIIa; łącznie w ośrodku zdiagnozowano 14 pts;  
 b) dane nie sumują się, u części pacjentów zdiagnozowano kilka chorób potencjalnie związanych z AHA;  
 c) dane nie sumują się, u pacjentów krwawienia obserwowano w kilku lokalizacjach.

Huang 2015 [37]	
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne, prezentujące istotne cechy pacjentów z AHA zdiagnozowanych i leczonych pomiędzy 09.1987–04.2010 wraz z próbą określenia czynników wpływających na wystąpienie sepsy związanej z leczeniem.	

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA na podstawie kryteriów: a. miano inhibitora FVIII $\geq 0,6$ BU, b. brak koagulopatii w historii.	bd

#### Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii

Odpowiedź na leczenie hemostatyczne, zgony, zgony spowodowane krwawieniem.

#### Charakterystyka populacji

Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	65 / 393 <sup>b</sup>
Wiek w latach, mediana [zakres]	64 [18–94]
Liczba mężczyzn (%)	42 (65)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	34 (52)
AHA poporodowa, lub związana z ciążą, n [%]	3 (5)
Nasilenie krwawienia, n (%) <sup>c</sup>	
Ciężkie	33 (61)
Łagodne	32 (39)
Aktywność FVIII, zakres [%]	<1–17
Miano przeciwciał anti-hFVIII, średnia (SD) [BU] <sup>c</sup>	125,9 (352,5)
Miano przeciwciał anti-pFVIII [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	
rFVIIa	bd
aPCC	
Kwas traneksamowy	

Schemat badania	
Interwencja	aPCC (74 epizody)/ rFVIIa (138 epizodów) w dawkach dostosowywanych indywidualnie <sup>d</sup>
Kointerwencja	56 pts (86%) otrzymywało terapię immunosupresyjną (kortykosteroid w monoterapii lub w połączeniu z lekami cytotoksycznymi)
Okres interwencji	bd

Huang 2015 [37]	
<b>Czas trwania badania, mediana</b>	115 miesięcy
Metodyka	
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywne
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IV B
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	bd
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	W celu wyznaczenia czasu przeżycia wolnego od wystąpienia spesy polekowej, pacjentów, którzy zmarli z nieistotnych przyczyn, uznawano za żywych i usuwano z dalszej obserwacji (dane ocenzorowano). Całkowitą przeżywalność obliczano na podstawie danych od momentu postawienia diagnozy do śmierci z dowolnej przyczyny lub ostatniego punktu kontrolnego – danych nie wykorzystywano w niniejszej analizie.
<b>Konsekutywny dobór próby</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowy (Tajwan)
<b>Sponsor badania</b>	Państwowy instytut Naukowy, Państwowy Szpital Uniwersytecki w Tajwanie
<p>a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA (n=65), rFVIIa zastosowano w przypadku 138 epizodów krwawienia, aPCC zastosowano w przypadku 74 epizodów krwawienia;</p> <p>b) łącznie wystąpiło 393 ostre krwawienia u 54 pacjentów (83%), głównie wybroczyny; brak informacji o tym ile krwawień miało charakter wtórny;</p> <p>c) dane dla 54 pts, u których wystąpiło ostre krwawienie;</p> <p>d) pacjentów leczono również pFVIII, PCC, hFVIII – nie uwzględnione w niniejszej analizie.</p>	

Ivanova 2016 [38, 39]		
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów z AHA leczonych w latach 1996–2015.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Zdiagnozowana AHA w latach 1996–2015.	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Uzyskanie kontroli krwawienia, dawkowanie, bezpieczeństwo.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>	
<b>Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych</b>	12 / 12	
<b>Wiek w latach, mediana [zakres]</b>	73 [60–88]	
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>	6 (50)	
<b>AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)</b>	9 (82) <sup>b</sup>	
<b>AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)</b>	0	
<b>Nasilenie krwawienia, n (%)</b>	<b>Ciężkie</b>	9 (75)
	<b>Łagodne</b>	2 (17)
<b>Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]</b>	3 [0–15]	
<b>Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]</b>	19 [1,6–214]	
<b>Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]</b>	bd	

## Ivanova 2016 [38, 39]

Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	
	aPCC	bd
	Kwas traneksamowy	
<b>Schemat badania</b>		
Interwencja	aPCC (2 pacjentów)/ rFVIIa (1 pacjent) w dawce ustalonej indywidualnie <sup>c</sup>	
Kointerwencja	10 (83%) pacjentów otrzymywało terapię immunosupresyjną (sterydy w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
<b>Metodyka</b>		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Czechy)	
Sponsor badania	bd	

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA (n=12); niektóre dane nieznacznie różnią się pomiędzy odnalezionymi publikacjami;

b) dane dostępne dla 11 pacjentów;

c) w badaniu przedstawiono także dane dla 5 pts leczonych w skojarzeniu aPCC i hFVIII – nie uwzględniono w analizie.

## Schep 2019 [44]

Retrospektywne badanie kohortowe zaprojektowane w celu poprawy wiedzy na temat AHA oraz oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia stosowanego w AHA, bazujące na danych z rejestru holenderskiego oraz dokumentacji pacjentów z okresu 1994-2018

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
bd	Bd
<b>Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii</b>	
Skuteczność hemostatyczna	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha populacji</b>	<b>AHA</b>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	140/215 <sup>a</sup>
Wiek w latach, średnia	73
Liczba mężczyzn, n (%)	74 (53)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	81 (58)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	Bd

Schep 2019 [44]		
Nasilenie krwawienia, n pacjentów (%)	Ciężkie	89 (64)
	Łagodne	51 (36)
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]		1,6 [0-38]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]		20,0 [0,7-2176,0]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		Bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	Bd
	rFVIIa	
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	aPCC lub rFVIIa	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci przyjmowali terapię immunosupresyjną (monoterapia steroidami, steroidy/rytuksymab, steroidy/cyklofosfamid)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Holandia)	
Sponsor badania	bd	

a) w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 155 epizodów krwawienia wymagających terapii hemostatycznej: 69 krwawień leczonych rFVIIa oraz 59 leczonych aPCC.

Ogawa 2017 [41]	
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA zdiagnozowanych w okresie: 01.1999–12.2015.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA na podstawie następujących kryteriów: potwierdzona obecność inh bitora FVIII, obniżona aktywność FVIII, brak uprzednio zdiagnozowanych koagulopatii.	bd
Oceniane punkty końcowe (PK)	
Skuteczność terapii hemostatycznej; uzyskanie remisji choroby; zgon pacjenta.	

Ogawa 2017 [41]		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	rFVIIa/aPCC <sup>a</sup>	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	17 / 17	
Wiek w latach, średnia (SD)	67 (17)	
Liczba mężczyzn, n (%)	12 (71)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	15 (88)
	Umiarkowane	2 (12)
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [U/dl]	1,9 [<1–8]	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	35 [2–1010]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	bd
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	aPCC (1 pacjent)/ rFVIIa (14 pacjentów)/ aPCC+rFVIIa (2 pacjentów)	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (steroid, rituksymab, steroid+rituksymab lub steroid+cyklofosfamid)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Ocena wg kryteriów NICE	5/8 pkt	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Japonia)	
Sponsor badania	bd	

a) uwzględniono 17/25 (68%) pacjentów, u których zastosowano terapię hemostatyczną rFVIIa lub aPCC. U 8 (32%) pacjentów nie zastosowano terapii hemostatycznej.

## SACHA [42]

Prospektywny, wieloośrodkowy rejestr pacjentów z AHA zdiagnozowanych w okresie 09.2001–09.2005.

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
1. Nowo zdiagnozowana AHA		1. Wrodzona hemofilia powikłana inwazyjnym bitorem
2. Wiek $\geq$ 18 lat		2. AHA zdiagnozowana > 1 miesiąc wcześniej,
3. Miano FVIII < 30 U/dl		3. Uzależnienie od leków
4. Miano inhibitora FVIII $\geq$ 1 BU		4. Choroby psychiczne
5. Pisemna zgoda na udział w badaniu		
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Całkowite lub częściowe opanowanie kwalifikującego krwawienia; ponowne krwawienia, epizody zakrzepowe, zgon		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		AHA <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych		82 / 72 <sup>b</sup>
Wiek w latach, mediana [zakres]		78 [25–103]
Liczba mężczyzn, n (%)		50 (61)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)		45 (55)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)		6 (7)
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	29 (35)
	Łagodne	53 (65)
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]		2 [0–30]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]		16 [1–2800]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	bd
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa (28 pacjentów)/ aPCC (6 pacjentów)/ terapia sekwencyjna rFVIIa i aPCC (1 pacjent) w dawce ustalonej indywidualnie <sup>c</sup>	
Kointerwencja	77 (94%) pacjentów przyjmowało terapię immunosupresyjną (immunoglobuliny $\pm$ kortykosteroidy $\pm$ inne)	
Okres interwencji	Do momentu zatrzymania krwawienia	
Czas trwania badania	1 rok	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Prospektywny	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania n (%)	37/149 (25%) nie włączono do rejestru Z okresu obserwacji utracono 31/82 (37%): • Zgon: 27 (33) • Utrata możliwości dalszej obserwacji: 4 (5)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	



SACHA [42]	
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	Novo Nordisk; Szpital Uniwersytecki w Rouen

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA (n=82). Leczenie hemostatyczne włączono u 38 chorych (46%);

b) krwawienia wystąpiły u 72 pacjentów, u większości krwawienia obserwowano w kilku lokalizacjach;

c) pacjentów leczono również terapią sekwencyjną rFVIIa i hFVIII, hFVIII, desmopresyną – nie uwzględnione w niniejszej analizie.

Smejkal 2010 [45]	
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA zdiagnozowanych na przestrzeni 12 lat.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia

1. Zdiagnozowana AHA.

bd

#### Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii

Dawkowanie do opanowania krwawienia.

Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>
Liczba pacjentów/krwawień pierwotnych	19 / bd
Wiek w latach, mediana [zakres]	74 [34–87]
Liczba mężczyzn (%)	10 (53)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	1 (5)
Nasilenie krwawienia, n (%)	
Ciężkie	bd
Łagodne	
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]	3 [0–13]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	16 [1,6–512]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	
rFVIIa	bd
aPCC	
Kwas traneksamowy	
Schemat badania	
Interwencja	aPCC (12 epizodów)/ rFVIIa (2 epizody) <sup>b</sup> w dawce ustalonej indywidualnie
Kointerwencja	17 (89%) pacjentów otrzymywało terapię immunosupresyjną (prednizon w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem)
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania	bd
Metodyka	

Smejkal 2010 [45]	
Kierunek obserwacji	Retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Czechy)
Sponsor badania	bd

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA. Terapię aPCC zastosowano w przypadku 12 epizodów krwawienia, rFVIIa w przypadku 2 epizodów krwawienia;

b) terapię omijającą zastosowano u 10 pts; w przypadku jednego z epizodów zastosowano hFVIII – danych nie uwzględniono w analizie.

### B.3. Badania obserwacyjne dla preparatu FEIBA

F.A.I.R. [27–30]	
Prospektywno-retrospektywny, wielośrodkowy rejestr pacjentów z AHA, oceniający dawkowanie, skuteczność i bezpieczeństwo aPCC.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA. 2. Dorośli pacjenci ( $\geq 18$ lat). 3. Epizod krwawienia leczony aPCC.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Dawkowanie, sukces terapeutyczny, czas trwania terapii aPCC, krwawienia wtórne, bezpieczeństwo.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AHA
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	56 <sup>a</sup> / 101
Wiek w latach, średnia (SD)	69,9 (15,1)
Liczba mężczyzn, n (%)	28 (50)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	29 (52)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	4 (7)
Nasilenie krwawienia, n/N krwawień (%)	
Ciężkie	39/101 (39)
Łagodne	62/101 (61)
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	
rFVIIa	bd
aPCC	bd
Kwas traneksamowy	

F.A.I.R. [27–30]	
Schemat badania	
Interwencja	aPCC w dawce ustalonej indywidualnej
Kointerwencja	63% pacjentów (40% epizodów) przyjmowało dodatkowo kwas traneksamowy; 27% pacjentów po zatrzymaniu pierwszego epizodu rozpoczęło profilaktykę w postaci niskich dawek aPCC; 89% pacjentów przyjmowało terapię immunosupresyjną.
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania	4 tyg. po zatrzymaniu krwawienia kwalifikującego
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Prospektywne (25 pacjentów)/ retrospektywny (31 pacjentów)
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania, n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Włochy)
Sponsor badania	bd

a) w tym 7 pacjentów uwzględnionych w badaniu Zanon 2015 [51].

FEIBA PASS [31]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania aPCC u pacjentów z hemofilią A, B oraz AHA w okresie 10.2008–02.2014.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Pacjenci z wrodzoną hemofilią typu A lub B, oraz pacjenci z AHA.</li> <li>Pacjenci, u których zastosowano terapię aPCC.</li> <li>Wszystkie pozostałe kryteria włączenia i wykluczenia skupiały się na wskazaniach i przeciwwskazaniach do stosowania aPCC.</li> </ol>	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Skuteczność hemostatyczna, dawkowanie, bezpieczeństwo.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	10 <sup>b</sup> / bd
Wiek w latach, mediana [zakres]	84 [59–93]
Liczba mężczyzn (%)	5 (50)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą	bd
Nasilenie krwawienia, n (%)	
Ciężkie	bd
Łagodne	
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd

FEIBA PASS [31]		
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	bd
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	aPCC w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	bd	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania obserwacji	≥12 mies.	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Prospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVb	
Utrata z badania n (%)	6/81 <sup>c</sup>	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dot. bezpieczeństwa raportowano niezależnie czy zdarzenie związane było z leczeniem aPCC czy nie	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe, Europa i Ameryka Płn.	
Sponsor badania	Baxalta S.A.S	

- a) w badaniu uwzględniono także 71 pts z hemofilią wrodzoną; łącznie 81 chorych;  
 b) 7 pacjentów brało udział również w badaniu FEIBHAC; dodatkowo, jedna pacjentka przyjmowała terapię sekwencyjną;  
 c) dla całej populacji z badania.

FEIBHAC [32]	
Prospektywne wieloośrodkowy rejestr pacjentów z AHA w okresie 11.2008–11.2011.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowana AHA zgodnie z kryteriami:               <ol style="list-style-type: none"> <li>wydłużone aPTT,</li> <li>miano przeciwciał przeciw FVIII &gt; 1 BU,</li> <li>aktywność FVIII &lt; 20%.</li> </ol> </li> <li>Pierwotne lub ponowne krwawienie i/lub inwazyjny zabieg.</li> <li>Wskazania do I- lub II-rzędowej terapii przy użyciu aPCC.</li> <li>Wiek &gt; 18 lat.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hemofilia wrodzona.</li> <li>INR &gt; 4,5 po przedawkowaniu antagonistów witaminy K.</li> </ol>
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
<p><b>Pierwszorzędowy PK:</b> Efektywność hemostatyczna terapii aPCC oceniana przez lekarza w określonych punktach czasowych co 12 h.</p> <p><b>Drugorzędowe PK:</b> Dawkowanie; parametry laboratoryjne; działania niepożądane związane z terapią; konieczność przeprowadzenia transfuzji.</p>	

FEIBHAC [32]	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	aPCC
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	34 <sup>a</sup> / 50
Wiek w latach, średnia (SD)	82 (8)
Liczba mężczyzn (%)	13 (38)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie
	Łagodne
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]	1,6 [0–10]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	20,8 [2–2250]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Wcześniejsze leczenie hemostatyczne, n (%)	bd
Schemat badania	
Interwencja	aPCC w indywidualnie ustalonej dawce
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania	3 miesiące
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania n (%)	8/34 (24) • Zgon 6 (18) • Wycofanie zgody 1 (3) • Utrata możliwości obserwacji 1 (3)
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Wszystkie działania niepożądane, zarówno ciężkie jak i łagodne, były raportowane za pomocą wystandaryzowanych formularzy. Związek AE z terapią był oceniany niezależnie przez badacza i sponsora badania. Jako ciężkie działania niepożądane uznawano te spełniające co najmniej jedno z kryteriów: śmiertelne, zagrażające życiu, skutkujące hospitalizacją lub wydłużające pobyt w szpitalu, wywołujący niesprawność, uznany za medycznie istotny.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)
Sponsor badania	Baxter S.A.S

a) u 1 pacjenta zastosowano aPCC w ramach profilaktyki okołoperacyjnej.

Goudemand 2004 [34]		
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające efektywność i bezpieczeństwo aPCC u pacjentów z AHA.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pacjenci z AHA leczeni aPCC w latach 1990–2001.	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Dawkowanie, sukces terapeutyczny, czas trwania terapii aPCC, profil bezpieczeństwa.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	19 / 55	
Wiek w latach, mediana [zakres]	72 [43–86]	
Liczba mężczyzn, n (%)	bd	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	8 (42)	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie Łagodne	
	bd	
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	35	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, zakres [BU]	1–88 <sup>a</sup>	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	2 (11)
	rFVIIa	bd
	aPCC	bd
	Kwas traneksamowy	bd
Schemat badania		
Interwencja	aPCC w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	brak	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVb	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)	
Sponsor badania	bd	

a) dane dostępne dla 4 pacjentów.

## Grunewald 2001 [35]

Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia krwawień u pacjentów z AHA zdiagnozowanych w latach 1995–2001.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Opanowanie krwawienia, dawkowanie, bezpieczeństwo, zgony.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	aPCC <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	6 / 6
Wiek w latach, mediana [zakres]	73 [60–87]
Liczba mężczyzn, n (%)	2 (33)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd
Nasilenie krwawienia, n (%)	
Ciężkie	6 (100)
Łagodne	0
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	34 [3–168]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Wcześniejsze leczenie hemostatyczne, n (%)	bd
Schemat badania	
Interwencja	aPCC w dawce ustalonej indywidualnie
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (prednizolon w połączeniu z cyklofosfamidem)
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania	bd
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Niemcy)
Sponsor badania	bd

a) w badaniu uwzględniono także pts leczonych hFVIII + sterydami (1 pts), wyłącznie sterydami (1 pts), hFVIII + rFVIIa (okołoperacyjnie; 1pts) lub bez specyficznego leczenia (1pts); łącznie w badaniu przeanalizowano dane dla 10 chorych.

## Mingot-Castellano 2017 [40]

Retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów z AHA przyjmujących aPCC, prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji 5 hiszpańskich ośrodków z okresu: 2012–2017.

Kryteria włączenia i wykluczenia		Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z AHA leczeni aPCC w latach 2012–2017		brak
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Skuteczność hemostatyczna, dawkowanie, czas trwania terapii, odpowiedź na terapię immunosupresyjną, bezpieczeństwo.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		AHA
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych		10 / 13 <sup>a</sup>
Wiek w latach, mediana [IQR]		70 [64–84]
Liczba mężczyzn, n (%)		6 (60)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)		4 (40)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)		bd
Nasilenie krwawienia <sup>b</sup> , n/N krwawień (%)	Ciężkie	13/19 (68)
	Łagodne	6/19 (32)
Aktywność FVIII, mediana [IQR] [%]		1 [0–1]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [IQR] [BU]		24 [9–40]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	bd
	rFVIIa	
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	aPCC (17 epizodów, w tym 6 epizodów po niepowodzeniu terapii rFVIIa)	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (prednizon w monoterapii lub kortykosteroidy+cyklofosfamid lub rytuksymab w połączeniu z innym lekiem immunosupresyjnym)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	Ob. do 30 dni po skończeniu terapii aPCC	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	brak	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	Tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	



Mingot-Castellano 2017 [40]		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Hiszpania)	
Sponsor badania	bd	
a) u 10 pacjentów wystąpiło 19 epizodów krwawień w tym 13 pierwotnych, 1 wtórne (ang. <i>rebleeding</i> ), 1 równoczesne (ang. <i>concurrent</i> ), 4 kolejne (ang. <i>subsequent</i> ); b) nasilenie krwawień oceniono za pomocą skali WHO: 1 epizod stopnia I, 5 epizodów stopnia II, 12 epizodów stopnia III, 1 epizod stopnia IV;		
Sallah 2004 [43]		
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne obejmujące pacjentów z AHA poddanych terapii aPCC.		
Kryteria włączenia		
1. Zdiagnozowana AHA.		
2. Monoterapia aPCC jako terapia I-rzutu (lub II- po podaniu hFVIII) w leczeniu ostrych epizodów krwawienia.	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Uzyskanie całkowitej lub znacznej kontroli krwawienia, dawkowanie, miano inh bitora FVIII, bezpieczeństwo		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	aPCC	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	34 / 55	
Wiek w latach, mediana [zakres]	57,5 [26–82]	
Liczba mężczyzn, n (%)	18 (53)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	10 (29)	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	3 (9)	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	21 (62)
	Łagodne	13 (38)
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	63,5 [22–1314]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [zakres] [BU]	10 [0–144]	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	0
	rFVIIa	0
	aPCC	0
	Kwas traneksamowy	0
Schemat badania		
Interwencja	aPCC w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	29 (85%) pacjentów otrzymywało terapię immunosupresyjną	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	6 miesięcy	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	

Sallah 2004 [43]	
Utrata z badania n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowy (USA)
Sponsor badania	bd

ST-LOUIS 2010 [46]	
Prospektywny, wieloośrodkowy rejestr pacjentów z AHA zdiagnozowanych w prowincji Quebec w okresie: 12.1999–12.2009.	
<b>Kryteria włączenia</b>	
1. AHA zdiagnozowane w okresie 12.1999–12.2009. 2. Ciężki epizod krwawienia.	bd
<b>Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii</b>	
Dawkowanie, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo, zgon.	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha populacji</b>	<b>aPCC<sup>a</sup></b>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	19 / 19
Wiek w latach, mediana	77
Liczba mężczyzn, n (%)	bd
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n(%)	bd
<b>Nasilenie krwawienia, n (%)</b>	<b>Ciężkie</b>
	Łagodne
	19 (100)
	0
<b>Aktywność FVIII, mediana [%]</b>	bd
<b>Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]</b>	bd
<b>Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]</b>	bd
<b>Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)</b>	<b>Ogółem</b>
	rFVIIa
	aPCC
	Kwas traneksamowy
	bd
<b>Schemat badania</b>	
<b>Interwencja</b>	aPCC: brak danych na temat dawkowania
<b>Kointerwencja</b>	bd
<b>Okres interwencji</b>	bd
<b>Czas trwania badania, mediana [zakres]</b>	31 [1–119] miesięcy <sup>b</sup>
<b>Metodyka</b>	

ST-LOUIS 2010 [46]	
Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Kanada)
Sponsor badania	bd

a) uwzględniono wyłącznie pts leczonych aPCC; łącznie w rejestrze zebrano dane dla 83 pts, z których leczenie hemostatycznego wymagało 50 z nich;

b) dla wszystkich 83 pts.

Yap 2013 [49]		
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA leczonych w okresie 2006–2012.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Zdiagnozowana AHA wg kryteriów UKHCDO 2006.	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Dawkowanie, odpowiedź na leczenie.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	15 / bd	
Wiek w latach, mediana [zakres]	68 [38–92]	
Liczba mężczyzn, n (%)	9 (60)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	12 (80)	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	1 (7)	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	10 (67)
	Łagodne	5 (33)
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]	4 [<1–9]	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	80 [9–576]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Wcześniejsze leczenie hemostatyczne, n (%)	bd	
Schemat badania		
Interwencja	aPCC w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci przyjmowali terapię immunosupresyjną (prednizolon w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem)	
Okres interwencji	bd	

Yap 2013 [49]	
Czas trwania badania, mediana [zakres]	190 [17–231] dni
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jendoośrodkowe (Singapur)
Sponsor badania	bd

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA (n=15). Terapię aPCC zastosowano u 12 pacjentów.

Zanon 2012 [50]	
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo aPCC u pacjentów z AHA.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z AHA leczeni aPCC.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Dawkowanie, odpowiedź na leczenie, bezpieczeństwo.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	aPCC
Liczba pacjentów / krwawień wtórnych	7 / 9 <sup>a</sup>
Wiek w latach, mediana [zakres]	70 [60–81]
Liczba mężczyzn (%)	5 (71)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd
Nasilenie krwawienia, n/N krwawień (%)	
Ciężkie	4/9 (44)
Łagodne	5/9 (56)
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]	6 [<1–21,4]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	5,12 [1–16]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	
rFVIIa	bd
aPCC	
Kwas traneksamowy	
Schemat badania	

<b>Interwencja</b>	aPCC w ustandaryzowanej dawce ustalonej w zależności od nasilenia krwawienia
<b>Kointerwencja</b>	Wszyscy pacjenci przyjmowali jednocześnie terapię immunosupresyjną (prednizon ± cyklofosfamid)
<b>Okres interwencji</b>	bd
<b>Czas trwania badania</b>	bd
<b>Metodyka</b>	
<b>Kierunek obserwacji</b>	Retrospektywne
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IVB
<b>Utrata z badania, n (%)</b>	bd
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Konsekutywny dobór próby</b>	bd
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	bd
<b>Lokalizacja badania</b>	Jednośrodkowe (Włochy)
<b>Sponsor badania</b>	bd

a) dane rozbieżne pomiędzy tabelą a abstraktem. W charakterystyce użyto danych dla większej liczby pacjentów z tabeli.

#### Zanon 2015 [51]

Prospektywne, wieloośrodkowe badanie przeprowadzone w celu porównania dwóch strategii leczenia za pomocą aPCC pacjentów z AHA w okresie 04.2008–08.2014.

<b>Kryteria włączenia</b>		<b>Kryteria wykluczenia</b>
1. Zdiagnozowana AHA. 2. Terapia aPCC.		bd
<b>Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii</b>		
Dawkowanie, ponowne krwawienia, bezpieczeństwo.		
<b>Charakterystyka populacji</b>		
<b>Cecha populacji</b>		<b>aPCC<sup>a</sup></b>
<b>Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych</b>		11 <sup>b</sup> / bd
<b>Wiek w latach, mediana [IQR]</b>		62 [46–78]
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>		7 (64)
<b>AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)</b>		7 (64)
<b>AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)</b>		2 (18)
<b>Nasilenie krwawienia, n (%)</b>	<b>Ciężkie</b>	6 (55)
	<b>Łagodne</b>	5 (45)
<b>Aktywność FVIII, średnia (SD) [%]</b>		3,1 (6,2)
<b>Miano przeciwciał anty-hFVIII, średnia (SD) [BU/ml]</b>		7,8 (5,8)
<b>Miano przeciwciał anty-pFVIII, mediana [BU]</b>		bd
<b>Leczenie hemostatyczne</b>	<b>Ogółem rFVIIa</b>	bd

Zanon 2015 [51]	
<b>w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)</b>	<b>aPCC</b> Kwas traneksamowy
Schemat badania	
<b>Interwencja</b>	<b>aPCC</b> w dawce ustalonej indywidualnie
<b>Kointerwencja</b>	Wszyscy pacjenci: terapia immunosupresyjna (steroid ± cyklofosfamid)
<b>Okres interwencji</b>	Do uzyskania kontroli krwawienia
<b>Czas trwania badania</b>	Ob. 4 tyg. od zakończenia leczenia
Metodyka	
<b>Kierunek obserwacji</b>	Prospektywne
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>	IIIC
<b>Utrata z badania</b>	bd
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>	bd
<b>Konsekutywny dobór próby</b>	tak
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>	Raportowano wszystkie zdarzenia
<b>Lokalizacja badania</b>	Wieloośrodkowe (Włochy)
<b>Sponsor badania</b>	bd

a) dane dla pacjentów leczonych tylko doraźnie (zgodnie z wytycznymi), w odpowiedzi na wystąpienie epizodu krwawienia do jego zatrzymania; w niniejszej analizie nie uwzględniono 7 pts, którym aPCC podawano profilaktycznie w niskich dawkach po zatrzymaniu krwawienia; łącznie w badaniu analizowano dane zebrane dla 18 pts.  
b) 7 pacjentów uwzględnionych w rejestrze F.A.I.R.

#### B.4. Badania obserwacyjne dla preparatu NovoSeven

ACQUI-7 [52–54]	
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające terapię AHA za pomocą rFVIIa w latach 12.2010–12.2013.	
Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowana AHA wg kryteriów:               <ol style="list-style-type: none"> <li>inhibitor FVIII &gt;1 BU,</li> <li>aktywność FVIII &lt;50%.</li> </ol> </li> <li>rFVIIa jako pierwsza linia leczenia epizodu krwawienia.</li> <li>Pacjenci leczeni po styczniu 2011r.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>AHA zdiagnozowane przed styczniem 2010 roku, którego nawrót nastąpił po styczniu 2011 roku.</li> <li>Znana nadwrażliwość na rFVIIa, białko mysie, chemiczne lub bydłęce.</li> </ol>
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
<b>Pierwszorzędowe PK:</b> Identyfikacja kryteriów wpływających na decyzję o włączeniu leczenia rFVIIa. <b>Drugorzędowe PK:</b> Liczba pacjentów, u których uzyskano kontrolę krwawienia; czas trwania terapii do momentu opanowania krwawienia; dawkowanie; bezpieczeństwo; zgon.	
Charakterystyka populacji	
<b>Cecha populacji</b>	<b>rFVIIa</b>
<b>Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych</b>	27 / 27
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	76 (14)
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>	18 (67)

ACQUI-7 [52–54]		
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	16 (59)	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	0	
Nasilenie krwawienia, n/N krwawień (%)	Ciężkie	24/27 (89)
	Łagodne	3/27 (11)
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	0
	rFVIIa	0
	aPCC	0
	Kwas traneksamowy	0
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	20 (74%) pts przyjmowało dodatkowe leczenie: u 20 pts przeprowadzono transfuzję krwinek czerwonych, 3 pts stosowało terapię antyfibrynolityczną	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	3 lata	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Prospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	bd	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Francja)	
Sponsor badania	Novo Nordisk	
Amano 2017 [55, 56]		
Prospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające efektywność i bezpieczeństwo rFVIIa w terapii pacjentów z AHA leczonych w okresie 05.2000–03.2010.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. AHA leczona w latach 05.2000–03.2010 z zastosowaniem rFVIIa.	1. Leczenie w celu opanowania krwawienia okołoperacyjnego.	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Skuteczność hemostatyczna, dawkowanie, bezpieczeństwo.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	rFVIIa <sup>a</sup>	

Amano 2017 [55, 56]								
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	132 / 371							
Wiek w latach, mediana [zakres]	73 [2–89]							
Liczba mężczyzn, n (%)	75 (57)							
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd							
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	0							
Nasilenie krwawienia, n (%)	<table border="0"> <tr> <td>_____</td> <td>Ciężkie</td> <td rowspan="3">bd</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>Łagodne</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>Ogółem</td> </tr> </table>	_____	Ciężkie	bd	_____	Łagodne	_____	Ogółem
_____	Ciężkie	bd						
_____	Łagodne							
_____	Ogółem							
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [%]	1 [0,1–92]							
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	30 [0–2400]							
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd							
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	<table border="0"> <tr> <td>_____</td> <td>rFVIIa</td> <td rowspan="3">bd</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>aPCC</td> </tr> <tr> <td>_____</td> <td>Kwas traneksamowy</td> </tr> </table>	_____	rFVIIa	bd	_____	aPCC	_____	Kwas traneksamowy
_____	rFVIIa	bd						
_____	aPCC							
_____	Kwas traneksamowy							
Schemat badania								
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie							
Kointerwencja	69 (19%) epizody krwawienia leczone były w skojarzeniu z aPCC i/lub FVIII							
Okres interwencji	bd							
Czas trwania badania	bd							
Metodyka								
Kierunek obserwacji	Prospektywne							
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB							
Utrata z badania, n (%)	bd							
Metodyka implementacji danych utraconych	bd							
Konsekutywny dobór próby	tak							
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Działania niepożądane, w tym nieprawidłowości laboratoryjne były raportowane wraz z informacją dotyczącą daty wystąpienia, ciężkości, zastosowanego leczenia, prawdopodobieństwa związku z rFVIIa, rezultatu. Włączono również działania niepożądane, których związek z terapią rFVIIa nie mógł być jednoznacznie wykluczony. Ciężkie działania niepożądane zdefiniowano jako: zagrażające życiu, będące powodem hospitalizacji lub jej wydłużenia, skutkujące znaczną lub przewlekłą niepełnosprawnością, wadami wrodzonymi oraz inne medycznie istotne.							
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowy (Japonia)							
Sponsor badania	Novo Nordisk Pharma Ltd. Novo Nordisk Health Care AG							

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA włączonych do rejestru (n=132). 129 pacjentów było w wieku  $\geq 18$  lat.

#### Baudo 2004 [57]

Włoski rejestr pacjentów z AHA – retrospektywna analiza danych pacjentów włączonych w 2001 roku.



Baudo 2004 [57]	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowane AHA. 2. Leczenie rFVIIa.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
<b>Pierwszorzędowy PK:</b> Całkowita dawka potrzebna do opanowania krwawienia.	
<b>Drugorzędowe PK:</b> Bezpieczeństwo; nawrót krwawienia; zgon.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	rFVIIa <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	15 / 19
Wiek w latach, mediana [zakres]	72 [62–81]
Liczba mężczyzn, n (%)	9 (60)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	12 (80)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	0
Nasilenie krwawienia, n (%)	
Ciężkie	Bd
Łagodne	
Aktywność FVIII, mediana [%]	Bd
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	15 [2,5–323]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	Bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	
rFVIIa	Bd
aPCC	
Kwas traneksamowy	
Schemat badania	
Interwencja	rFVIIa w bolusie lub wlewie ciągłym w dawkach ustalanych indywidualnie
Kointerwencja	1 pacjent (7%) przyjmował kwas traneksamowy
Okres interwencji	Bd
Czas trwania badania	2 miesiące od zakończenia leczenia rFVIIa
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania	Bd
Metodyka implementacji danych utraconych	Bd
Konsekutywny dobór próby	Tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Raportowane zostały wszystkie działania niepożądane, które wystąpiły w przeciągu 2 miesięcy od zakończenia terapii.
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Włochy)

**Baudo 2004 [57]****Sponsor badania**

Bd

a) dane dla wszystkich pacjentów poddanych leczeniu rFVIIa, w rejestrze w 2001 roku zarejestrowano łącznie 28 nowych przypadków.

**CARE [58]**

Narodowy chiński rejestr pacjentów z AHA – retrospektywna analiza danych pacjentów włączonych w okresie 10.2012-06.2017

**Kryteria włączenia****Kryteria wyłączenia**

1. Aktywność FVIII <50 µ/dl.
2. Wykrywalna obecność inhibitora FVIII.
3. Zgoda na udział w badaniu.

Bd

**Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii**

Liczba pacjentów, u których uzyskano kontrolę krwawienia; czas trwania terapii do momentu opanowania krwawienia; dawkowanie.

**Charakterystyka populacji**

Cecha populacji		AHA
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych		187/184 <sup>a</sup>
Wiek w latach, mediana [zakres]		52 [36; 67]
Liczba mężczyzn, n (%)		85 (45)/83 (45) <sup>b</sup>
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)		100 (54)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)		23 (12,5)
Nasilenie krwawienia, n/N krwawień (%)	Ciężkie	112/184 (61)
	Łagodne	70/184 (38)
Aktywność FVIII, mediana [%]		Bd
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [IQR] [BU]		10,6 [3,1; 45,2] <sup>c</sup>
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		Bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	Bd
	rFVIIa	
	aPCC	
Kwas traneksamowy		

**Schemat badania**

Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie
Kointerwencja	Bd
Okres interwencji	Bd
Czas trwania badania	5 lat

**Metodyka**

Kierunek obserwacji	Retrospektywny
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania, n (%)	Bd
Metodyka implementacji danych utraconych	Bd

CARE [58]	
Konsekutywny dobór próby	Tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)
Sponsor badania	National Natural Science Foundation of China, Tianjin Municipal Science and Technology Commission Grant, CAMS Innovation Fund for Medical Sciences and Novo Nordisk (China)

a) w niniejszej analizie uwzględniono wyłącznie 11 pacjentów, u których zastosowano leczenie hemostatyczne rFVIIa;

b) Populacja ogółem/populacja pacjentów z krwawieniami;

c) dotyczy pacjentów leczonych NovoSeven (N=11).

Chai-Adisaksopha 2014 [59]	
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA leczonych w okresie 1999–2012.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA na podstawie kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>wydłużony aPTT,</li> <li>obniżona aktywność FVIII,</li> <li>oznaczalne miano inhibitora FVIII.</li> </ol>	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Skuteczność hemostatyczna.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	26 / 32
Wiek w latach, mediana [zakres]	59 [17–89]
Liczba mężczyzn, n (%)	10 (38)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	16 (62)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	1 (4)
Nasilenie krwawienia, n (%)	
Ciężkie	bd
Łagodne	
Aktywność FVIII, mediana [zakres] [U/dl]	1,3 [0–15,5]
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	10 [1,25–140]
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	2 (50) <sup>b</sup>
rFVIIa	bd
aPCC	bd
Kwas traneksamowy	bd

Chai-Adisaksopha 2014 [59]	
<b>Schemat badania</b>	
Interwencja	rFVIIa brak danych na temat dawkowania
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (sterydy w monoterapii u 84%)
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania	bd
<b>Metodyka</b>	
Kierunek obserwacji	Retrospektywna
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Tajlandia)
Sponsor badania	bd

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA włączonych do badania (n=26), spośród których 17 (65%) wymagało leczenia hemostatycznego w tym 2 pacjentów otrzymało rFVIIa w I linii leczenia;  
b) dane dla pts leczonych rFVIIa.

GADEAS [60]					
Argentyński, wielośrodkowy rejestr pacjentów z AHA – retrospektywna analiza pacjentów włączonych w 2009 roku.					
<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>				
1. Zdiagnozowana AHA.	bd				
<b>Oceniane punkty końcowe (PK)</b>					
Skuteczność terapii rFVIIa; dawka potrzebna do opanowania krwawienia; ilość dawek potrzebnych do opanowania; krwawienia; zgon.					
<b>Charakterystyka populacji</b>					
<b>Cecha populacji</b>	<b>rFVIIa<sup>a</sup></b>				
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	11 / bd				
Wiek w latach, średnia (SD)	bd				
Liczba mężczyzn, n (%)	bd				
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd				
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd				
Nasilenie krwawienia, n (%)	<table border="0"> <tr> <td>Ciężkie</td> <td>bd</td> </tr> <tr> <td>Łagodne</td> <td>bd</td> </tr> </table>	Ciężkie	bd	Łagodne	bd
Ciężkie	bd				
Łagodne	bd				
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd				
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd				
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd				
Leczenie	Ogółem				
	bd				

GADEAS [60]	
hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	rFVIIa aPCC Kwas traneksamowy
Schemat badania	
Interwencja	rFVIIa w dawce 90 µg/kg
Kointerwencja	bd
Okres interwencji	Do momentu opanowania krwawienia
Czas trwania badania	bd
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania, n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowy (Argentyna)
Sponsor badania	bd

a) łącznie rejestr obejmował 17 pacjentów z AHA, w tym 11 przyjmujących rFVIIa.

HTRS [61, 62]	
Prospektywno-retrospektywny, wieloośrodkowy rejestr pacjentów z AHA prowadzony w okresie 2004–2011 w celu oceny efektywności i bezpieczeństwa rFVIIa.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Opanowanie lub zahamowanie krwawienia, dawkowanie.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	rFVIIa <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	68 / 139
Wiek w latach, mediana [zakres]	74 [18–93]
Liczba mężczyzn, n (%)	33 (49)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie Łagodne
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd

HTRS [61, 62]		
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	2,3 [0–878]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	bd
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	W przypadku 50/139 (36%) epizodów krwawienia zastosowano dodatkową terapię hemostatyczną lub składnikami krwi	
Okres interwencji	Do momentu zatrzymania krwawienia	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne (dane zbierane prospektywnie lub retrospektywnie w zależności od ośrodka)	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Dane dotyczące bezpieczeństwa zbierano w ustandaryzowany sposób	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA)	
Sponsor badania	Novo Nordisk. H.A.B.A.–M.	

a) dane dla pacjentów leczonych rFVIIa; w rejestrze łącznie zebrano dane dla 166 chorych.

Kanagasabapathy 2009 [63]	
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA z sześcioletniego okresu.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA	bd
Oceniane punkty końcowe (PK)	
Czas potrzebny do opanowania krwawienia; profil bezpieczeństwa; czas potrzebny do eradykacji inhibitora FVIIa.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	rFVIIa <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	5 / bd
Wiek w latach, średnia (SD)	bd
Liczba mężczyzn, n (%)	bd
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	0

Kanagasabapathy 2009 [63]		
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	bd
	Łagodne	bd
Aktywność FVIII, mediana [U/dl]		2
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]		32
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	
	aPCC	bd
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (prednizon ± cyklofosfamid)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Wieża Brytania)	
Sponsor badania	bd	

a) dane dla wszystkich pacjentów leczonych rFVIIa włączonych do badania (n=5). 1 pacjent dodatkowo otrzymywał aPCC w dawce 75 U/kg.

Kyriakou 2002 [64]	
Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA departamentu gastroenterologii (z okresu: 1990–1999) z nabytymi inhibitorami czynników krzepnięcia.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowana zapalna lub nowotworowa choroba przewodu pokarmowego.</li> <li>Wydłużony czas protrombinowy lub aPTT.</li> <li>Obecność inhibitora czynników krzepnięcia.</li> <li>Zgoda na udział w badaniu.</li> </ol>	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Schemat dawkowania; poprawa stanu klinicznego; czas do uzyskania eliminacji inhibitora.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AHA

Kyriakou 2002 [64]	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	1 <sup>a</sup> / 1
Wiek w latach, średnia (SD)	bd
Liczba mężczyzn, n (%)	0
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	0
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	0
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie 1 (100) Łagodne 0
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem rFVIIa aPCC Kwas traneksamowy bd
Schemat badania	
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie
Kointerwencja	Terapia immunosupresyjna (prednizon i cyklofosfamid)
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania [dni]	bd
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Utrata z badania	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekwentny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Grecja)
Sponsor badania	bd

a) wzięto pod uwagę 1 pacjenta ze stwierdzoną obecnością inhibitora FVIII, u którego wystąpił epizod krwawienia;

b) u pacjentki wystąpił epizod krwawienia do przewodu pokarmowego oraz tkanek miękkich (krwawienie podskórne i domięśniowe).

#### NG 2006 [65]

Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo leczenia pacjentów z AHA w latach 1998–2004.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Zdiagnozowana AHA na podstawie kryteriów: <ol style="list-style-type: none"> <li>Wydłużony aPTT,</li> <li>Obniżono miano FVIII,</li> <li>obecność przeciwciał przeciw FVIII.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Hemofilia wrodzona w wywiadzie.</li> <li>Terapii koncentratami FVIII w wywiadzie.</li> </ol>



NG 2006 [65]		
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Odpowiedź na leczenie, działania niepożądane związane z terapią, zgon.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	rFVIIa <sup>a</sup>	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	5 / 12	
Wiek w latach, mediana [zakres]	71 [49–82]	
Liczba mężczyzn, n (%)	4 (80)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	0	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	5 (100)
	Łagodne	0
Aktywność FVIII, zakres [%]	<1–1	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU]	60 [43–140]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	0
	rFVIIa	0
	aPCC	0
	Kwas traneksamowy	0
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci przyjmowali terapię immunosupresyjną (prednizolon w połączeniu z cyklofosfamidem ± immunoglobuliny)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania, średnia [zakres]	32 [10–64] miesiące	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Prospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania n (%)	5/14 (36): • brak możliwości dalszej obserwacji 2 (14), • zgon 3 (21)	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	Wszystkie dane dotyczące bezpieczeństwa oraz toksyczności zbierano prospektywnie	
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe, Singapore	
Sponsor badania	bd	

a) dane dla pacjentów leczonych rFVIIa; łącznie w badaniu przeanalizowano dane dla 14 pts.

## Qi 2014 [66]

Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność rFVIIa u pacjentów z wrodzoną lub nabytą hemofilią powikłaną inhibitorym.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Wrodzona hemofilia z potwierdzoną obecnością inhibitora lub AHA.</li> <li>2. Pisemna zgoda na udział w badaniu.</li> <li>3. Łagodne lub umiarkowane krwawienie w przebiegu ostatnich 24 h.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Terapia omijająca w przebiegu ostatnich 72 h.</li> <li>2. Ciężkie krwawienie.</li> <li>3. Pacjenci, u których w przeszłości leczenie rFVIIa było nieskuteczne.</li> </ol>

## Oceniane punkty końcowe (PK)

Schemat dawkowania; całkowita liczba dawek; skuteczność terapii; parametry laboratoryjne oceniane po 0,5 i 2 h od podania pierwszej dawki rFVIIa.

## Charakterystyka populacji

Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	1 / 1
Wiek w latach, wartość	37
Liczba mężczyzn, n (%)	0
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd
Nasilenie krwawienia, n (%)	
Ciężkie	0
Łagodne	1 (100)
Aktywność FVIII, wartość [U/dl]	1
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU/ml]	80
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	
rFVIIa	bd
aPCC	
Kwas traneksamowy	

## Schemat badania

Interwencja	rFVIIa w standardowej dawce
Kointerwencja	bd
Okres interwencji	Ustalony w zależności od odpowiedzi klinicznej i wyników laboratoryjnych
Czas trwania badania	bd

## Metodyka

Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Utrata z badania, n (%)	0
Metodyka implementacji danych utraconych	nd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd

Qi 2014 [66]		
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Chiny)	
Sponsor badania	Novo Nordisk	
a) uwzględniono 1 (17%) pacjenta z AHA. Do badania włączono w sumie 6 pacjentów, w tym 5 (83%) z hemofilią wrodzoną.		
Saito 2016 [67]		
Retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA poddawanych leczeniu w okresie 2008–2014.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Pisemna zgoda na udział w badaniu. 2. AHA zdiagnozowana i leczona w okresie: 2008–2014: krwotok o nieznanym przyczynie z towarzyszącą anemią i wydłużonym aPTT.	bd	
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Dawkowanie, kontrola krwawienia, zgony.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	rFVIIa <sup>a</sup>	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	4 / bd	
Wiek w latach, mediana [zakres]	84 [77–89]	
Liczba mężczyzn, n (%)	3 (75)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	0	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	0	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	4 (100)
	Łagodne	0
Aktywność czynnika VIII, zakres [%]	<1–1,1	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, zakres [BU]	5,18–173	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	bd
	rFVIIa	
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa: w dawkach ustalanych indywidualnie	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (prednizolon, cyklufosfamid i/lub rytuksymab)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	

Saito 2016 [67]	
Utrata z badania, n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	bd
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Japonia)
Sponsor badania	bd

a) dane dla pacjentów z AHA leczonych rFVIIa; łącznie w badaniu analizowano dane dla 7 pts.

Scharf 2011 [68]		
Prospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo terapii AHA na podstawie analizy dokumentacji medycznej Hemophilia Comprehensive Care Center w Dusseldorfie z okresu 2001–2011.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. AHA zdiagnozowana i leczona w latach 2001–2011.	bd	
Oceniane punkty końcowe (PK)		
Kontrola krwawienia; obniżenie miana inhibitora FVIII; całkowita lub częściowe opanowanie krwawienia; wystąpienie ponownego krwawienia; przedwczesny zgon.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	35 / bd	
Wiek, zakres [lat]	44–86	
Liczba mężczyzn, n (%)	24 (69)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	14 (40)	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	1 (3)	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	16 (46)
	Łagodne	19 (54)
Aktywność czynnika VIII, mediana [%]	bd	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	
	rFVIIa	bd
	aPCC	bd
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (prednizon w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem i rytuksymabem)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	

Scharf 2011 [68]	
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Prospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVA
Utrata z badania, n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Niemcy)
Sponsor badania	bd

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA włączonych do badania. U 32 pacjentów zastosowano rFVIIa w monoterapii. 3 pacjentów wymagało zastosowania terapii rFVIIa i aPCC.

Sottilotta 2018 [47, 48]	
Retrospektywne, wielośrodkowe badanie obserwacyjne oceniające postępowanie terapeutyczne u pacjentów z AHA, przeprowadzone w oparciu o dokumentację ośrodków z okresu: 2007–2017.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
2. Zdiagnozowana AHA.	bd
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii	
Skuteczność terapeutyczna, dawkowanie, zgon.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	AHA
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	20 <sup>a</sup> / 13
Wiek w latach, mediana [zakres]	57,3 [5–87]
Liczba mężczyzn, n (%)	8 (40)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	10 (50)
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	5 (25)
Nasilenie krwawienia, n (%)	
Ciężkie	bd
Łagodne	
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	
Ogółem	
rFVIIa	bd
aPCC	
Kwas traneksamowy	
Schemat badania	
Interwencja	rFVIIa w dawce standardowej, aPCC

Sottolotta 2018 [47, 48]	
Kointerwencja	17 (85%) pacjentów przyjmowało terapię immunosupresyjną (prednizon, cyklofosfamid, azatiopryna lub rytuksymab)
Okres interwencji	Do momentu opanowania krwawienia
Czas trwania badania	bd
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania, n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Włochy)
Sponsor badania	bd

a) w niniejszej analizie uwzględniono 13 pacjentów, u których wystąpił epizod krwawienia.

Stankovic [69, 70]		
Retrospektywne, jednoośrodkowe badanie obserwacyjne prowadzone w oparciu o analizę dokumentacji medycznej pacjentów z AHA leczonych w okresie 2006–2012.		
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	
1. Zdiagnozowana AHA.	bd	
Oceniane punkty końcowe (PK)		
Czas potrzebny do opanowania krwawienia; czas potrzebny do uzyskanie remisji choroby.		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji	AHA <sup>a</sup>	
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	5 / 6	
Wiek w latach, średnia [zakres]	56 [24–80]	
Liczba mężczyzn, n (%)	1 (20)	
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd	
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	1 (20)	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	bd
	Łagodne	
Aktywność FVIII, średnia [%]	1,2	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, średnia [BU]	19,7	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	bd
	rFVIIa	
	aPCC	

Stankovic [69, 70]	
<b>Kwas traneksamowy</b>	
Schemat badania	
Interwencja	rFVIIa
Kointerwencja	Wszyscy pacjenci otrzymywali terapię immunosupresyjną (kortykosteroid w połączeniu z cyklofosfamidem i/lub rytuksymabem)
Okres interwencji	bd
Czas trwania badania	bd
Metodyka	
Kierunek obserwacji	Retrospektywne
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB
Utrata z badania, n (%)	bd
Metodyka implementacji danych utraconych	bd
Konsekutywny dobór próby	tak
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd
Lokalizacja badania	Jednośrodkowe (Macedonia)
Sponsor badania	bd

a) dane dla wszystkich pacjentów z AHA włączonych do badania. rFVIIa zastosowano u 2 pacjentów.

Sumner 2007 [4]							
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie pacjentów z AHA włączonych do programu „ <i>compassionate use</i> ”, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rFVIIa.							
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia						
1. Pacjenci włączeni do programu „ <i>compassionate use</i> ” dla rFVIIa. 2. Zdiagnozowana AH.	bd						
Oceniane punkty końcowe (PK)							
Schemat dawkowania; czas trwania terapii; efektywność terapii rFVIIa; zgon; bezpieczeństwo.							
Charakterystyka populacji							
Cecha populacji	AHA						
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	61 <sup>a</sup> / 100						
Wiek w latach, średnia [zakres]	60 [2–99]						
Liczba mężczyzn, n (%)	34 (56)						
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd						
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd						
Nasilenie krwawienia, n (%)	<table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="text-align: center;">Ciężkie</td> <td style="border-bottom: 1px solid black; width: 50px;"></td> <td style="text-align: center;">bd</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Łagodne</td> <td></td> <td></td> </tr> </table>	Ciężkie		bd	Łagodne		
Ciężkie		bd					
Łagodne							
Aktywność FVIII, mediana [%]	bd						
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]	bd						

Sumner 2007 [4]		
Miano przeciwciał anty-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Wcześniejsze leczenie hemostatyczne, n/N krwawień (%)	Ogółem	47/100 (47)
	rFVIIa	bd
	aPCC	bd
	Kwas traneksamowy	bd
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa	
Kointerwencja	29/44 <sup>b</sup> (66) pacjentów: dodatkowa terapia hemostatyczna 37 pacjentów: leki antyfibrynolityczne	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	Do zakończenia terapii rFVIIa	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVb	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Ameryka Płn., Europa, Azja)	
Sponsor badania	bd	

a) dane dostępne dla wszystkich pacjentów włączonych do badania;

b) dane dostępne dla 44 pacjentów.

Zhang 2015 [71]	
Retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne przypadków pacjentów z AHA w okresie 02.2006–12.2013.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> <li>Zdiagnozowana AHA.</li> <li>Wiek &gt; 18 lat.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>Zgon przed rozpoczęciem leczenia hemostatycznego.</li> <li>Brak pisemnej zgody.</li> <li>Niekompletny rejestr medyczny.</li> </ol>
Oceniane punkty końcowe (PK)	
Odsetek pacjentów, u których uzyskana całkowita lub znaczną kontrolę krwawienia; działania niepożądane związane z terapią homeostatyczną.	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	rFVIIa
Liczba pacjentów / krwawień pierwotnych	12 / 12
Wiek w latach, średnia [zakres]	57 [35–79]
Liczba mężczyzn, n (%)	4 (33)
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)	bd



Zhang 2015 [71]		
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n (%)	bd	
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	6 (50)
	Łagodne	6 (50)
Aktywność czynnika VIII, mediana [zakres] [%]	5,5 [0,6–19]	
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [zakres] [BU/ml]	11,3 [3,9–25]	
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]	bd	
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	bd
	rFVIIa	
	aPCC	
	Kwas traneksamowy	
Schemat badania		
Interwencja	rFVIIa w dawce ustalonej indywidualnie	
Kointerwencja	6 (50%) pacjentów otrzymywało terapię dodatkową (leki antyfibrynolityczne, transfuzja krwinek czerwonych lub inne)	
Okres interwencji	bd	
Czas trwania badania	bd	
Metodyka		
Kierunek obserwacji	Retrospektywne	
Typ i podtyp badania wg AOTM	IVB	
Utrata z badania, n (%)	bd	
Metodyka implementacji danych utraconych	bd	
Konsekutywny dobór próby	tak	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	bd	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Chiny)	
Sponsor badania	National Natural Science Foundation of China National Key Technology Support Program National Natural Science Foundation of China Natural Science Foundation of Beijing	

## B.5. Opisy przypadków

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>OBI</b>							
<b>Al-Shbool 2018 [73]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjentka (71 lat) z dużym, postępującym krwiakiem podskórnym w obrębie prawego uda. Aktywność FVIII = 2% miano inhibitora FVIII = 16 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> <li>• Dawkowanie</li> </ul>	<b>OBI + rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Armstrong 2017 [74]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Finlandia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent 1 (47 lat) z bolesnym krwawieniem do tkanek miękkich</p> <p>Pacjent 2 (74 lat) z nawracającym krwawieniem do tkanek miękkich</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka OBI potrzebna do uzyskania kontroli krwawienia</li> </ul>	<p>Pacjent 1: <b>OBI</b></p> <p>Pacjent 2: <b>OBI</b> (po niepowodzeniu terapii aPCC)</p>	brak	bd	bd
<b>Bader 2018 [75]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (71 lat) z metastatycznym rakiem endometrium ze spontanicznymi krwiakami w obrębie kończyn i czoła oraz skłonnością do siniaczenia. Aktywność FVIII = 2%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<b>OBI</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Constantiner 2017 [76]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> bd</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjent (54 lat) ze spontanicznym domięśniowym krwiakiem Poziom FVIII &lt; 1%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<b>OBI</b> (po niepowodzeniu FEIBA ,rhFVIIa)	Terapia immunosupresyjna	6 dni	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Ewins 2017 [77]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Irlandia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjentka (79 lat) z AHA, z rozległym krwawieniem w obrębie prawego uda	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita dawka OBI do uzyskania kontroli krwawienia</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> </ul>	<b>OBI</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Herma 2019 [78]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Szwajcaria</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (60 lat) z ciężką dusznością, masywnym obrzękiem szyjki macicy i ciężkim krwawieniem śluzówkowo-skórnym. Wysokie ryzyko zdarzeń zakrzepowozatorowych.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 816 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<b>rFVIIa, OBI, OBI+rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Kaveney 2019 [79]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Seria przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent 1 (87 lat): krwiak na klatce piersiowej, możliwe krwawienie z przełyku.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 1145 BU/ml</p> <p>Pacjent 2 (80 lat): Wybroczyny lewego łokcia.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 60 BU/ml</p> <p>Pacjent 3 (85 lat): hemartroza lewego łokcia, rozproszone wybroczyny, krwiaki łydek.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 30,4 BU/ml</p> <p>Pacjent 4: prewencja okołoperacyjna – wykluczony z analizy</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> <li>• Dawka inicjująca</li> <li>• Dawka efektywna</li> <li>• Poziom FVIII</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>OBI</b>	bd	bd	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Lodigiani 2017 [80]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg. AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (68 lat) z epizodem krwawienia domięśniowego i współistniejącą chorobą nowotworową.</p> <p>Poziom FVIII = 2%</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 55 UB/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poziom FVIII</li> <li>Zatrzymanie krwawienia</li> <li>Czas do zatrzymania krwawienia</li> <li>Miano inhibitora FVIII</li> </ul>	<p><b>OBI</b> (po niepowodzeniu terapii aPCC i kwasem traneksamowym)</p>	<p>Terapia immunosupresyjna</p>	bd	bd
Lozier 2014 [81]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg. AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (44 lata) z anemią sierpowatą, z krwawieniem do tkanek miękkich 28 miesięcy po przeszczepie komórek macierzystych.</p> <p>Poziom FVIII = 10–14%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa stanu klinicznego pacjenta</li> <li>Dawkowanie</li> <li>Poziom aktywności FVIII</li> <li>Miano inhibitora FVIII</li> </ul>	<p><b>OBI</b> (po niepowodzeniu rFVIIa)</p>	<p>Terapia immunosupresyjna (kortykosteroidy w połączeniu z rytuksymabem)</p>	bd	Min. 90 dni od zakończenia leczenia OBI
Mohnle 2019 [82]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg. AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (83 lata) z zastoinową niewydolnością serca (NYHA III), migotaniem przedsionków, przewlekłą niewydolnością nerek 3 stopnia, ze spontanicznymi przypadkami krwawień w ciągu ostatnich 6 miesięcy, powtarzającą się zakrzepią żył głębokich oraz zatowoczną płucną. Pacjent przyjęty do szpitala z anemią spowodowaną ciężkim krwawieniem do żołądka.</p> <p>Poziom aktywności FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 97 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność hemostatyczna</li> <li>Poziom aktywności FVIII</li> <li>Krwawienia wtórne</li> <li>Bezpieczeństwo</li> </ul>	<p><b>OBI rFVIIa</b> (w przypadku kolejnych krwawień wtórnych)</p>	<p>Terapia immunosupresyjna</p>	bd	bd
Nguyen 2019 [83]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg. AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjen (71 lat) z przerzutowym nowotworem brodawkowatym tarczycy. Przyjęty z powodu uogólnionych siniaków na ciele, sporadycznych krwawień z dziąseł, krwiomoczu oraz krwawień z nosa występujących w ciągu ostatniego miesiąca.</p> <p>Aktywność FVIII = 1%</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 57 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność hemostatyczna</li> <li>Dawkowanie</li> </ul>	<p><b>rFVIIa</b> I linia leczenia</p> <p><b>aPCC</b> II linia leczenia</p> <p><b>OBI</b> III linia leczenia</p>	bd	bd	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Owen 2019 [84]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Anglia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (85 lat) ze smolistym stolcem oraz utrzymującą się od 3 tyg. skłonnością do obszernych siniaczeń</p> <p>Miano FVIII &lt;0,01 IU/ml</p> <p>miano inh bitora FVIII = 69 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>OBI</b> (po niepowodzeniu terapii rFVIIa <sup>a</sup> )	Terapia immunosupresyjna	bd	>10 tyg.
Riaz 2015 [85]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (69 lat) z krwawieniem do przewodu pokarmowego i współistniejącą chorobą nowotworową.</p> <p>Poziom FVIII &lt; 1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 245 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas terapii OBI do zatrzymania krwawienia</li> <li>• Poziom FVIII</li> <li>• Aktywność inhibitora FVIII</li> </ul>	<b>OBI</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
Rivera 2017 [86]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjentka (90 lat), ze zdiagnozowaną AHA</p> <p>Aktywność FVIII = 11%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 76 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka całkowita OBI</li> </ul>	<b>OBI</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
Shatzel 2017 [87]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (57 lat) z pourazowym krwawieniem podskórnym i krwiakiem nadwartdówkowym wymagającym interwencji chirurgicznej</p> <p>Aktywność FVIII &lt; 0,01 U/ml</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 216 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zmiana aktywności FVIII</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> </ul>	<b>OBI</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	3 miesiące

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Stemberger 2016 [88]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p><b>Pacjent 1</b> (77 lat) Aktywność FVIII = 1% Miano inhibitora FVIII = 15 BU</p> <p><b>Pacjent 2</b> (78 lat) Aktywność FVIII = 4% Miano inhibitora FVIII = 2 BU Miano inhibitora pFVIII = 1 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa stanu klinicznego pacjenta</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Poziom aktywności FVIII</li> <li>• Miano inhibitora FVIII</li> </ul>	<p><b>Pacjent 1</b> kolejno: rFVIIa aPCC OBI</p> <p><b>Pacjent 2</b> kolejno: aPCC PRBC FFP fibrynogen kwas traneksamowy OBI</p>	Terapia immunosupresyjna	bd	>1 roku
<b>Stemberger 2017 [89]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (76 lat) z silnym epizodem krwawienia z przewodu pokarmowego. Poziom FVIII &lt; 1% Miano inhibitora FVIII = 450 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poziom FVIII</li> <li>• Miano inhibitora FVIII</li> <li>• Czas do uzyskania hemostazy</li> </ul>	<b>OBI</b> (po niepowodzeniu terapii rFVIIa)	Terapia immunosupresyjna	Do normalizacji poziomu FVIII	bd
<b>Vanguru 2018 [90]</b>	<p>Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Australia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (74 lata) wysokim ryzykiem powikłań zakrzepowo-zatorowych (4 w skali CHADsVASc), z diagnozą pemphigoidu pęcherzowego ze śluzówkowo-skórnym krwawieniem z towarzyszącymi mu fusowatymi wymiotami i smolistymi stolcami, z którego następnie rozwinęło się krwawienie do przewodu pokarmowego zagrażające życiu. W momencie diagnozy Miano FVIII = 3 IU/dl miano inhibitora FVIII = 8,7 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Czas do zatrzymania krwawienia</li> <li>• Liczba dawek do zatrzymania krwawienia</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>OBI</b> (po niepowodzeniu terapii aPCC)	Terapia immunosupresyjna	aPCC: 10 dni OBI: 3 dni	>20 dni

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Zanon 2019 [91]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p><b>Pacjent 1</b> (77 lat): zawał serca w wywiadzie, tętniak aorty brzusznej, niewydolność mitralna, aortalna i trójdzielna oraz cukrzyca. Przyjęty z krwotokiem śródczaszkowym spowodowanym AHA. Aktywność FVIII = 10,7% Miano inhibitora FVIII = 6,1 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność hemostatyczna</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Czas trwania terapii</li> </ul>	OBI	Terapia immunosupresyjna	Pacjent 1: 5 dni Pacjent 2: 2 dni Pacjent 3: 72 godziny	bd
		<p><b>Pacjent 2</b> (79 lat): obustronne zwężenie tętnicy szyjnej, waskulopatia, POChP oraz cukrzyca. Przyjęty z objawami duszności oraz z dużymi krwiakami śluzówkowo-skórnymi kończyn. Aktywność FVIII = 12% Miano inhibitora FVIII: 6 BU/ml</p>					
		<p><b>Pacjent 3</b> (81 lat): reumatoidalne zapalenie stawów, nowotwór piersi oraz zapalenie naczyń tętnicy szyjnej. Przyjęty z objawami ostrego zawału mięśnia sercowego, anemią oraz dużymi krwiakami śluzówkowo-skórnymi kończyn. Aktywność FVIII = 0,4% Miano inhibitora FVIII = 161 BU/ml</p>					
<b>rFVIIa</b>							
Appelmann 2011 [117]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (45 lat) z AHA manifestującym się poważnym krwawieniem do tkanek miękkich oraz współistniejącą chorobą autoimmunologiczną. Aktywność FVIII &lt;1% Miano inhibitora FVIII = 6 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita dawka rFVIIa do uzyskania kontroli krwawienia</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność FVIII, aPTT)</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Komplikacje neurologiczne</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	Do uzyskania kontroli krwawienia	2 lata

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Bilgin 2014 [118]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Turcja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (78 lat) z krwawieniami podskórnymi i siniakami. Aktywność FVIII = 3,9% Miano inhibitora FVIII = 9,6 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność FVIII, miano inhibitora FVIII, aPTT)</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	Do uzyskania kontroli krwawienia	6 miesięcy
<b>Bilic 2010 [119]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Węgry</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (68 lat) z wcześniej zdiagnozowaną chorobą autoimmunologiczną z silnym krwawieniem do przewodu pokarmowego. Miano inhibitora FVIII = 78 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	bd	Do uzyskania kontroli krwawienia	bd
<b>Biss 2003 [120]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Anglia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (71 lat) z obszernym krwiakiem podskórnym tylno-bocznej ściany klatki piersiowej z nabytym inhibitorem FVIII Aktywność FVIII = 24 U/d Miano inhibitora FVIII = 9 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność FVIII, aPTT)</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Chang 2013 [121]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Tajwan</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (45 lat) z silnym pooperacyjnym krwawieniem. Aktywność FVIII = 1,5% Miano inhibitora FVIII = 23,52 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Skuteczność leczenia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	3 miesiące



Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Chijiwa 2018 [122]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Japonia</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	Pacjent (76 lat) ze zdiagnozowanym pemfigoidem pęcherzycowym z szokiem krwotoczny związany z krwawieniem do przewodu pokarmowego oraz rozległym krwawieniem podskórnym Aktywność FVIII <1,0% miano inhibitora FVIII = 320 U/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Zgon pacjenta</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	18 dni	63 dni
Ciaćma 2002 [123]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjentka (28 lat) z poporodowym epizodem krwawienia Stężenie FVIII = 0,5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
Conesa 2002 [124]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Hiszpania</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjent (65 lat) z licznymi epizodami krwawienia do tkanek miękkich z nabytym inhibitorem FVIII Aktywność FVIII = 3% Miano inhibitora FVIII = 21 BU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita dawka rFVIIa</li> <li>• Liczba zastosowanych iniekcji</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
Coppola 2010 [125]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjent (80 lat) z AHA z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, z ciężkimi pourazowymi krwawieniami podskórnymi oraz ciężkim krwawieniem domięśniowym i dostawowym.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zmniejszenie miana inhibitora FVIII do nieoznaczalnego poziomu</li> <li>• Komplikacje ze strony układu sercowo-naczyniowego</li> <li>• Zgon pacjenta</li> </ul>	rFVIIa	bd	bd	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Di Capua 2015</b> [126]	<b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku	<b>Pacjent 1</b> (79 lat) Aktywność FVIII = 3% Miano inhibitora FVIII = 14,4 BU/ml					
	<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD	<b>Pacjent 2</b> (68 lat) Aktywność FVIII = 16,6% Miano inhibitora FVIII = 2,3 BU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa parametrów klinicznych</li> <li>• Czas potrzebny do eradykacji inhibitora FVIII</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna (prednizon w monoterapii lub w połączeniu z cyklofosfamidem)	bd	bd
	<b>Lokalizacja:</b> Włochy	<b>Pacjentka 3</b> (74 lata) z chorobą nowotworową w historii Aktywność FVIII = 1,5% Miano inhibitora FVIII = 7 BU/ml					
	<b>Sponsor:</b> bd	<b>Pacjent 4</b> (71 lat) Aktywność FVIII = 0,2% Miano inhibitora FVIII = 14,6 BU/ml					
<b>Divanon 2002</b> [127]	<b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków	<b>Pacjent 1:</b> (55 lat) z pogarszającym się krwawieniem w obrębie kończyn i języka. Aktywność FVIII = 1% Miano inhibitora FVIII = 60 BU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Odpowiedź kliniczna</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
	<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD	<b>Pacjentka 2:</b> (75 lat) ze zdiagnozowaną wcześniej AHA i epizodem krwawienia dostawowego i dospójkowego Aktywność FVIII = 1% Miano inhibitora FVIII = 12 BU/ml					
<b>Dragani 2004</b> [128]	<b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku	Pacjent (92 lata) z pourazowym epizodem krwawienia będącym manifestacją idiopatycznej AHA. Aktywność FVIII = 14% Miano inhibitora FVIII = 1,5 BU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Zgon pacjenta</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Nie	bd	11 dni
	<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD						
	<b>Lokalizacja:</b> Włochy						
	<b>Sponsor:</b> bd						

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Drobiecki 2013 [129]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (48 lat) z chorobą autoimmunologiczną i epizodami krwawienia związanymi z terapią leflunomidem w historii, z obszernym krwawieniem podskórnym w obrębie przedramion, tułowia i piersi</p> <p>Aktywność FVIII = 5,4%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 29,9 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Dawka całkowita</li> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (miano inh bitora FVIII, aktywność czynnik FVIII)</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	<p>Terapia immunosupresyjna</p> <p>Suplementacja żelazem</p>	bd	bd
<b>Ferrari 2012 [130]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (43 lata) z endometriozą jajnika i jelita grubego w historii oraz krwimoczem i krwawieniem podskórnym.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora = 30 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas potrzebny do zatrzymania krwawienia</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aPTT, aktywność FVIII, miano inhibitora FVIII)</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> </ul>	<b>rFVIIa</b> w zalecanej dawce	Terapia immunosupresyjna	Do zatrzymania krwawienia	bd
<b>Fontana 2000 [131]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> bd</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (60 lat) cierpiąca na chorobę autoimmunologiczną stawów z ciężkim epizodem krwawienia</p> <p>Miano FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 323,5 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas do uzyskania hemostazy</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Dawkowanie</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	12 tygodni
<b>Franchini 2005 [132]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (64 lata) z chorobą autoimmunologiczną tarczycy z epizodem rozległego krwawienia podskórnego i anemią.</p> <p>Miano FVIII = 2,6 U/dl</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 20 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> <li>• Wystąpienie ponownego krwawienia</li> <li>• Wzrost miana FVIII</li> <li>• Spadek miana inhibitora FVIII</li> <li>• Skrócenie czasu protrombinowego</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna (immunoglobuliny w połączeniu z metylprednizolonem i cyklofosfamidem)	bd	8 miesięcy

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Freedman 2003 [133]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Kanada</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p><b>Pacjent 1</b> (63 lata) z krwawieniem zaotrzewnowym i krwawymi wymiotami Aktywność FVIII = 3% Miano inhibitora = 67 BU</p> <p><b>Pacjent 2</b> (65 lat) z rozprzestrzeniającym się krwiakiem w okolicach szyi Aktywność FVIII = 1% Miano inh bitora FVIII = 218 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność terapii</li> <li>• Dawka całkowita</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	<p><b>Pacjent 1:</b> 10 miesięcy</p> <p><b>Pacjent 2:</b> 22 miesiące</p>
<b>Górska-Kosicka 2013 [134]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (55 lat) z rozpoznaniem choroby autoimmunologicznej z pooperacyjnym epizodem krwawienia. Miano FVIII = 20 U/kg Miano inhibitora FVIII = 1,8 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> <li>• Dawka całkowita</li> <li>• Eradykacja inhibitora FVIII</li> <li>• Normalizacja poziomu FVIII</li> </ul>	<b>rFVIIa</b> <b>aPCC</b> (jako kolejna linia leczenia po stwierdzeniu niepowodzenia terapii rFVIIa)	Terapia immunosupresyjna (glikokortykosteroid w monoterapii, następnie w połączeniu z cyklofosfamidem)	bd	bd
<b>Guerin 2002 [135]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Francja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (81 lat) z ciężkim epizodem krwawienia. Miano FVIII = 0,05 U/ml Miano inhibitora FVIII = 56 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie epizodu krwawienia</li> <li>• Czas potrzebny do uzyskania miana FVIII 0,5 U/ml</li> <li>• Czas potrzebny do obniżenia miana inhibitora FVIII do nieoznaczalnego poziomu</li> <li>• Miano FVIII oraz inhibitora FVIII po 5 miesiącach</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna (prednizolon w połączeniu z cyklofosfamidem)	Do momentu osiągnięcia miana FVIII = 0,5U/ml	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Hendelmeier 2014 [136]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (76 lat) z pooperacyjną AHA i samoistnymi krwawieniami podskórnymi oraz chorobą nowotworową w historii.</p> <p>Aktywność FVIII = 4%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 72 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Jang 2014 [137]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Tajwan</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjentka (94 lat) z krwakiem prawego uda z nabytym inhibitorem FVIII</p> <p>Aktywność FVIII = 7%</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Odpowiedź kliniczna</li> <li>• Dawkowanie</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Kalro 2012 [138]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Australia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (63 lata) z postępującą niewydolnością nerek, infekcją bakteryjną oraz krwiomoczem o nagłym początku.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 30 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka całkowita</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Redukcja krwawienia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Antybiotykoterapia	bd	4 miesiące
<b>Kleinman 2002 [139]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (62 lata) z krwiomoczem i krwawieniem do stawu kolanowego oraz obniżoną aktywnością czynnika FVIII</p> <p>Aktywność FVIII = 0,1%<sup>b</sup></p> <p>Miano inhibitora FVIII = 240 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita dawka rFVIIa do uzyskania kontroli krwawienia</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	6 miesięcy

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Kreuter 2005 [140]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (67 lat) ze spontanicznymi rozległymi krwiakami, zdiagnozowano AHA</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 64 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Całkowita dawka rFVIIa do uzyskania kontroli krwawienia</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	Do zatrzymania krwawienia	15 miesięcy
<b>Link 2013 [141]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (86 lat) z pooperacyjnym epizodem krwawienia</p> <p>Aktywność FVIII 10–20%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 2,8 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawka całkowita</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Skuteczność terapii</li> <li>• Krwawienie wtórne</li> </ul>	<b>rFVIIa</b> w dawce zależnej od odpowiedzi klinicznej	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Losos 2017 [142]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (66 lat) z objawami szoku krwotocznego oraz krwawieniem z małych ran skóry w obrębie kończyn</p> <p>Aktywność FVIII = 2%</p> <p>miano inhibitora FVIII = 17,6 BU (w momencie przyjęcia do ośrodka)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Kwas aminokaproinowy (przez 13 dni), Plazmafereza lecznicza (4 zabiegi), Terapia immunosupresyjna	36 dni	>70 dni
<b>Makris 2001 [143]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Anglia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (62 lata) z krwawieniem z rany operacyjnej, miejsca wkłucia kaniuli i rozległymi siniakami</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 532 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność hemostatyczna</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność FVIII, miano inhibitora FVIII, czas protrombinowy, poziom hemoglobiny)</li> <li>• Czas potrzebny do eliminacji inhibitora FVIII</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	3 miesiące

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Marietta 2003 [144]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (71 lat) z AHA z epizodami krwawienia</p> <p>Aktywność FVIII = 6%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 2,3 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> <li>• Całkowita dawka rFVIIa do uzyskania kontroli krwawienia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Mauro 2019 [106]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjent (84 lata) z międzyprzegrodowym tętniakiem przedśionkowym. Przyjęty ze spontanicznym krwawieniem podskórnym, krwiakiem w przestrzeni zagardłowej oraz bólem brzucha rozprzestrzeniającym się na lewą nogę.</p> <p>Aktywność FVIII = 1,8%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 5,7 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Profil bezpieczeństwa</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	13 dni	bd
<b>Mazzucconi 2001 [145]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p><b>Pacjentka 1</b> (34 lata) z poporodową AHA oraz współistniejącą chorobą autoimmunologiczną.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1 U/dl</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 3,9 BU/ml</p> <p><b>Pacjentka 2</b> (22 lata) z pooperacyjnym krwawieniem domięśniowym, mającym miejsce 5 miesięcy po porodzie.</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1 U/dl</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 8 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania terapii</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	Do zatrzymania krwawienia	117 tygodni
<b>McPherson 2000 [146]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Australia, Tajlandia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p><b>Pacjentka 1</b> (29 lat)</p> <p>Z manifestacją objawów AHA 10 tygodni po porodzie</p> <p><b>Pacjentka 2</b> (43 lata) ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną z ciężkim epizodem krwawienia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opanowanie krwawienia i ustąpienie objawów</li> <li>• Występowanie ponownych krwawień</li> <li>• Zmniejszenie miana inhibitora FVIII do nieoznaczalnego poziomu</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	<p>Pacjentka 1: Terapia immunosupresyjna (prednizolon w połączeniu z <math>\gamma</math>-globulinami)</p> <p>Pacjentka 2: bd</p>	bd	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Messaoudi 2014 [147]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Algeria</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (36 lata) z poporodową AHA z licznymi epizodami krwawienia</p> <p>Aktywność FVIII = 1%<sup>c</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Skuteczność terapii</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	bd
<b>Mormile 2008 [149]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Szwajcaria</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (82 lata) z chorobą nowotworową i epizodem krwawienia pooperacyjnego</p> <p>Aktywność FVIII = 3%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 6 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Całkowita liczba zastosowanych dawek</li> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> <li>• Eliminacja inh bitora FVIII</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	3 miesiące
<b>Nowacka 2005 [150]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (30 lat) z poporodowym epizodem krwawienia</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	bd	bd	bd
<b>Papadaki 1998 [151]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Grecja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (65 lat) z siniakami, krwawieniem do tkanek miękkich i mięśni.</p> <p>Aktywność FVIII = 0,8 %</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 26 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania terapii</li> <li>• Dawka całkowita</li> <li>• Krwawienie wtórne</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (APTT, aktywność FVIII, miano inhibitora FVIII)</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	Do zatrzymania krwawienia	4 miesiące



Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Raval 2012 [152]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjent (84 lata) z chorobą nowotworową w historii z postępującym obrzękiem, rumieniem prawego przedramienia oraz podskórnym i domięśniowym krwawieniem</p> <p>Aktywność FVIII = 3%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 3 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Wyniki laboratoryjne</li> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	9 dni
<b>Santoro 2009 [153]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (24 lata) z poporodowym epizodem krwawienia.</p> <p>Stężenie FVIII = 13%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 2,6 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie epizodu krwawienia</li> <li>• Miano inhibitora FVIII</li> <li>• Poziom aktywności FVIII</li> <li>• Miano inhibitora FVIII 33 miesiące po porodzie</li> <li>• Aktywność FVIII 33 miesiące po porodzie</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna (immunoglobuliny w połączeniu z prednizonem)	bd	33 miesiące
<b>Sato 2004 [154]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Japonia</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjentka (71 lat) ze współistniejącą chorobą autoimmunologiczną stawów i epizodem krwawienia domięśniowego.</p> <p>Aktywność FVIII &lt; 1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 28 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> <li>• Normalizacja wyników laboratoryjnych (aPTT, aktywność FVIII, miano inhibitora FVIII)</li> <li>• Nawrót AHA</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	Do zatrzymania krwawienia	bd
<b>Shafi 1997 [155]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Arabia Saudyjska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (40 lat) z zaburzeniami krzepnięcia odnotowanymi po laparotomii ciąży pozamacicznej</p> <p>Aktywność FVIII &lt; 1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 112 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aPTT, aktywność FVIII, miano inhibitora FVIII)</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	5 miesięcy

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Sharma 2013 [156]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Indie</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	Pacjentka (65 lat) z pooperacyjnymi zaburzeniami krwawienia (manifestacja pół miesiąca po amputacji palca lewej stopy). Aktywność FVIII < 1%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> </ul>	rFVIIa	bd	Do zatrzymania krwawienia	12 dni
Skorupa 2008 [157]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjentka (28 lat) z poporodowym epizodem krwawienia.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas potrzebny na opanowanie epizodu krwawienia</li> <li>• Wartość parametrów układu krzepnięcia w punktach czasowych: 15, 90 min</li> </ul>	rFVIIa	bd	bd	bd
Sokołowska 2015 [158]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjenci chorzy na amyloidozę pierwotną z masywnym epizodem krwawienia.</p> <p><b>Pacjent 1</b> (52 lata) Poziom FVIII = 0,717% Miano inhibitora FVIII = 34 BU</p> <p><b>Pacjent 2</b> (51 lat) Aktywność FVIII = 1,387% Miano inhibitora FVIII = 18,4 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskanie poprawy stanu klinicznego</li> <li>• Eradykacja inhibitora</li> <li>• Wzrost poziomu FVIII</li> <li>• Łączna dawka rFVIIa</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna (Prednizon w połączeniu z cyklofosfamidem ± azatiopryna)	bd	bd
Spavanello 2010 [159]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Australia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjent (50 lat) z krwawieniem domięśniowym miesiąc po zakończonej terapii zapalenia wątroby typu C pegylowanym interferonem Aktywność FVIII = 5%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> <li>• Normalizacja aktywności czynnik FVIII</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	bd	2 tygodnie

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Teh 1995 [161]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Malesja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (37 lat) z krwawieniem do jamy miednicy, licznymi krwawieniami podskórnymi, krwiakiem szyi.</p> <p>Aktywność FVIII = 2%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 61,5 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania terapii rFVIIa</li> <li>• Skuteczność terapii rFVIIa</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	bd	7 miesięcy
<b>Theodossiades 2001 [162]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Grecja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjenci z pooperacyjną AHA</p> <p>Pacjent 1 (75 lat) z chorobą nowotworową w historii.</p> <p>Poziom FVIII = 2%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 10,4 BU</p> <p>Pacjent 2 (72 lata)</p> <p>Poziom FVIII = 1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 22,4 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ponowne krwawienie</li> <li>• Normalizacja aktywności FVIII</li> <li>• Normalizacja czasu protrombinowego</li> <li>• Spadek miana inhibitora FVIII</li> <li>• Zgon</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	bd	<b>Pacjent 1:</b> 2 lata
<b>Verma 2011 [163]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (74 lat) przyjęty do szpitala z zapaleniem płuc. Po wystąpieniu krwawień w okolicy mięśnia prostego brzucha zdiagnozowano AHA</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 230 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zgon pacjenta</li> </ul>	rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	bd	21 dni

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Xu 2013 [164]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Chiny</p> <p><b>Sponsor:</b> Fundacja prowincji Jiangsu (grant BK2010206), Chińskie Stowarzyszenie Lekarzy (grant 20100145), Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institution (PAPD)</p>	<p>Pacjent (58 lat) krwawieniem domięśniowym</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 21,8 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność FVIII, aPTT)</li> <li>• Całkowita dawka rFVIIa do uzyskania kontroli krwawienia</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	7 miesięcy
<b>Zozulya 2017 [165]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Rosja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (30 lat) ze zdiagnozowaną AHA z poporodowymi, nawracającymi krwawkami w obrębie tkanek miękkich.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Dawkowanie</li> </ul>	<b>rFVIIa</b>	bd	bd	4 lata
<b>aPCC</b>							
<b>Aguirre-Valencia 2018 [92]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Kolumbia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (54 lata) ze zdiagnozowanym w historii toczniem układowym rumieniowatym, u której wystąpiły spontaniczne, postępujące zasinienia w obrębie kończyn.</p> <p>Brak aktywności FVIII</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<b>aPCC</b>	Terapia immunosupresyjna	5 dni	15 miesięcy

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Al-Banaa 2019 [93]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (87 lat) ze zdiagnozowanym przewlekłym migotaniem przedsionków, u której w niedawnej historii wystąpiło krwawienie do przewodu pokarmowego, prowadzące do przerwania stosowanej terapii antykoagulacyjnej, przyjęta do szpitala z objawową anemią, znacznym krwiakiem lewej kończyny górnej, pachy oraz piersi. Aktywność FVIII &lt;1% Miano inhibitora FVIII &gt;100 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<b>aPCC</b>	bd	2 tygodnie	2 miesiące
<b>Begue 2010 [94]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Argentyna</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (65 lat) z nagłą obturacyjną niewydolnością oddechową spowodowaną krwiakiem w przestrzeni przygardłowej. Aktywność FVIII = 4 U/dl Miano inhibitora FVIII = 218 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Skuteczność terapeutyczna</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Zgon</li> </ul>	<b>aPCC</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	1 rok
<b>Ceglarek 2015 [95]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (63 lata) z ciężkim krwawieniem kończyn górnych i dolnych Aktywność FVIII = 2% Miano inhibitora FVIII = 8,5 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> <li>• Aktywność FVIII</li> </ul>	<b>aPCC</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	17 miesięcy
<b>Czempik 2018 [96]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (49 lat) z obszernym krwiakiem w obrębie jamy brzusznej oraz utrzymującym się krwawieniem pozabiegowym Miano FVIII = 1,2% miano inhibitora FVIII = 5,6 U/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> </ul>	<b>aPCC (po niepowodzeniu terapii rFVIIa)</b>	Terapia immunosupresyjna	10 dni (w dawce maksymalnej)	24 dni

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Eckel 2004 [100]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (81 lat) z pooperacyjną AHA, krwawieniami wymagającymi interwencji chirurgicznej</p> <p>Aktywność FVIII &lt; 10 %</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Dawka całkowita do zatrzymania krwawienia</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>aPCC</b>	Terapia immunosupresyjna	Do opanowania krwawienia	bd
<b>Gamba 2010 [101]<sup>d</sup></b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjenci z wysokim ryzykiem trombolitycznym chorzy na AHA</p> <p>Pacjent 1 (70 lat) z obfitym pourazowym epizodem krwawienia w okolicy zaotrzewnowej i pośladkowej.</p> <p>Miano czynnik a VIII niewykrywalne</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 7 BU</p> <p>Pacjentka 2 (93 lata)</p> <p>Leczona heparyną drobnocząsteczkową z powodu złamania kości udowej w historii z obfitym pourazowym epizodem krwawienia.</p> <p>Miano czynnik VIII = 19,4 U/dl</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 2 BU</p> <p>Pacjent 3 (55 lat)</p> <p>Z mechaniczną zastawką aortalną leczony warfaryną z obfitym pourazowym epizodem krwawienia.</p> <p>Miano czynnik VIII = 0,4 U/dl</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 16,6 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie epizodu krwawienia</li> <li>• Występowanie epizodów zakrzepowych</li> </ul>	<b>aPCC</b> w dawce ustalonej indywidualnie	bd	bd	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Lak 2010 [105]	<p><b>Typ badania:</b> Badanie obserwacyjneb</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVB</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Iran</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (62 lata) z rozpoznaniem choroby autoimmunologicznej z silnym epizodem krwawienia.</p> <p>Aktywność FVIII &lt; 1%;</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 273 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność terapii</li> </ul>	aPCC	bd	bd	bd
Mauro 2019 [106]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjen 1 (69 lat): cukrzyca i zapalenie osierdzia. Przyjęty z rozległymi wybroczynami skórnymi kończyn górnych i dolnych, krwakiem żuchwy oraz bólem stawów.</p> <p>Aktywność FVIII = 0,2 %</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 4,1 BU/ml</p> <p>Pacjent 2 (78 lat): hiperhomocysteinemia, demencja Lewy'ego, obłożnie chora. Przyjęta z dużym krwakiem prawej kończyny górnej.</p> <p>Aktywność FVIII = 2%</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 16 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skuteczność hemostatyczna</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Profil bezpieczeństwa</li> </ul>	aPCC	Terapia immunosupresyjna	Pacjent 1: 5tyg. Pacjent 2: 5 dni	bd
Meiklejohn 2001 [107]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Szkocja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (72 lata) z AHA związaną z chorobą autoimmunologiczną tarczycy.</p> <p>Aktywność FVIII = 6 %</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 9 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Dawka całkowita</li> <li>• Krwawienie wtórne</li> <li>• Czas potrzebny do normalizacji aktywności FVIII i eliminacji inhibitora FVIII</li> </ul>	aPCC	Terapia immunosupresyjna	Do opanowania krwawienia	2 miesiące
Onishi 2013 [108]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Japonia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (71 lat) z krwawieniem pooperacyjnym w brzusznej</p> <p>Aktywność FVIII = 1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 8 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność FVIII, aPTT)</li> </ul>	aPCC	Terapia immunosupresyjna	bd	187 dni

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Patel 2014 [109]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Anglia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (79 lat) z krwawieniem domięśniowym ze zdiagnozowaną AHA</p> <p>Aktywność FVIII 22 U/dl</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Całkowita dawka aPCC do uzyskania kontroli krwawienia</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> </ul>	<b>aPCC</b>	Terapia immunosupresyjna	Do uzyskania hemostazy	6 miesięcy
<b>Rodegheiro 1982 [110]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Włochy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (59 lat) z nawracającymi i występującymi spontanicznie siniakami i krwawieniem domięśniowym w przeciagu ostatnich 3 miesięcy</p> <p>Aktywność FVIII = 1,7%</p> <p>Miano inh bitora FVIII = 38 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Liczba zastosowanych dawek</li> <li>• Kontrola krwawienia</li> <li>• Skuteczność terapii</li> <li>• Bezpieczeństwo</li> </ul>	<b>aPCC</b>	bd	bd	bd
<b>Sokołowska 2011 [112]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjentka (55 lat) z krwiakiem w obrębie goleni kończyny dolnej lewej oraz pojawiających się z czasem krwawień podskórnych w innych lokalizacjach (kończyny, pośladek, okolice karku)</p> <p>Aktywność FVIII = 0,771%</p> <p>miano inh bitora FVIII = 80 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Poprawa stanu klinicznego</li> <li>• Dawkowanie</li> </ul>	<b>aPCC</b>	Terapia immunosupresyjna	16 dni	22 dni
<b>Zawilska 2016 [115]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (63 lata) z licznymi krwawieniami pooperacyjnym (pacjent po ileostomii z powodu gruczolakoraka jelita grubego)</p> <p>Aktywność FVIII = 0%</p> <p>miano inhibitora FVIII = 32 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Nawrót choroby</li> </ul>	<b>aPCC</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	13 mies.



Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Zdziarska 2015 [116]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjentka (24 lata) z poporodową AHA z epizodem krwawienia po odstawieniu terapii immunosupresyjnej prednizonem.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> <li>• Czas potrzebny do uzyskania kontroli krwawienia</li> <li>• Miano inhibitora FVIII i FVIII oznaczone w punktach czasowych: 1, 2, 5, 8 miesięcy oraz co 6 miesięcy przez kolejne 3 lata.</li> </ul>	aPCC w dawce ustalonej indywidualnie	Terapia immunosupresyjna	Do momentu ustąpienia krwiaka	3 lata
<b>aPCC, rFVIIa (w tym terapia łączona)</b>							
<b>Davey 2018 [97]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Nowa Zelandia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjentka (36 lat) z poporodowym epizodem krwawienia. Aktywność FVIII = 2% Miano inhibitora FVIII = 8 BU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sukces terapeutyczny</li> <li>• Dawka całkowita</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> </ul>	rFVIIa I linia leczenia aPCC II linia leczenia	Terapia immunosupresyjna	rFVIIa: 3 dni aPCC: 11 dni	14 miesięcy
<b>Dunkley 2009 [98]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Australia</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	Pacjentka (39 lat) z idiopatyczną AHA z obustronnym zespołem ciasnoty wymagającym interwencji chirurgicznej oraz utrzymującym się po operacji krwawieniem Aktywność FVIII = 1% Miano inhibitora FVIII = 96 BU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Całkowita liczba dawek</li> <li>• Skuteczność kliniczna</li> <li>• Eliminacja inhibitora FVIII</li> </ul>	rFVIIa I linia leczenia aPCC II linia leczenia rVIIa+aPCC III linia leczenia	Terapia immunosupresyjna	bd	65 dni
<b>Dutka 2015 [99]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	Pacjent (65 lat) z nawracającymi, krwawieniami podskórnymi, błon śluzowych i guz tkanek miękkich. Poziom FVIII = <0,25% Miano inhibitora FVIII > 1000 BU	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• czas trwania terapii</li> <li>• Skuteczność terapii</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Miano inhibitora FVIII</li> <li>• Aktywność czynnik VIII</li> </ul>	<b>Epizod 1:</b> rFVIIa + aPCC <b>Epizod 2:</b> rFVIIa	Terapia immunosupresyjna	<b>Epizod 1:</b> Do ustąpienia skazy skórno-śluzówkowej i regresji krwiaka szyl.  <b>Epizod 2:</b> bd	bd

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
<b>Gupta 2007 [102]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjentka (84 lata) z chorobą autoimmunologiczną i arytmia serca, z krwawieniem podskórnym w jamie ustnej i okolicy podżuchwowej</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 29,4 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> </ul>	<p><b>rFVIIa</b> I linia leczenia</p> <p><b>aPCC</b> II linia leczenia</p>	<p>Terapia immunosupresyjna</p>	bd	bd
<b>Imashuku 2012 [103]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Japonia</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjent (80 lat) z tendencją do poważnych krwawień w historii z obszernym krwawieniem do tkanek miękkich</p> <p>Aktywność FVIII &lt;1%</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 190 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność czynnika FVIII, miano inhibitora FVIII)</li> </ul>	<p><b>aPCC</b> 2 epizody krwawienia</p> <p><b>rFVIIa</b> kolejne 2 epizody krwawienia</p>	<p>Terapia immunosupresyjna</p>	bd	bd
<b>Kapelko-Słowik 2013 [104]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Polska</p> <p><b>Sponsor:</b> brak</p>	<p>Pacjent (71 lat) z AHA manifestującym się krwiakami w okolicy mięśni grzbietu, części lędźwiowo-krzyżowej kręgosłupa i lewego przedramienia oraz współistniejącą chorobą nowotworową.</p> <p>Aktywność FVIII = 0,6%</p> <p>Miano inhibitora = 5,4 BU<sup>e</sup></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Czas trwania terapii</li> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Skuteczność terapii</li> <li>• Zgon</li> </ul>	<p><b>rFVIIa</b> Pierwszy epizod krwawienia</p> <p><b>aPCC</b> Drugi epizod krwawienia</p>	<p>Terapia immunosupresyjna i przeciwnowotworowa</p>	bd	3 miesiące
<b>Miranda 2009 [148]</b>	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> USA</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (58 lat) z ciężkim, pooperacyjnym epizodem krwawienia.</p> <p>Aktywność FVIII = 3%;</p> <p>Miano inhibitora FVIII = 8,3 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie epizodu krwawienia</li> <li>• Aktywność FVIII</li> <li>• Wystąpienie ponownych krwawień w okresie 4 miesięcy od zakończenia terapii</li> </ul>	<p><b>rFVIIa</b></p> <p><b>aPCC</b> (II linia leczenia)</p> <p><b>rFIIa+aPCC</b> (III linia leczenia)</p>	<p>Terapia immunosupresyjna (prednizon w połączeniu z rytuksymabem)</p>	bd	4 miesiące

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Saito 2018 [111]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Japonia</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (74 lata) z krwawieniem podskórnym w okolicy prawego uda oraz z dużym krwiakiem w obrębie mięśnia pośladkowego</p> <p>Aktywność FVIII = 1,2% Miano inhibitora FVIII = 285,3 BU/ml</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Krwawienia wtórne</li> <li>• Zawał mózgu</li> </ul>	<p><b>rFVIIa</b> <b>aPCC</b> (po niepowodzeniu terapii rFVIIa)</p>	<p>Terapia immunosupresyjna</p>	<p>rFVIIa: wielokrotnie 2–5 dni aPCC: 3 dni</p>	>18 mies.
Stockschrader 2009 [160]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadków</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Niemcy</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p><b>Pacjent 1:</b> (60 lat) z hematurią i pooperacyjnym krwawieniem Aktywność FVIII = 1% Miano inhibitora FVIII = 36 BU</p> <p><b>Pacjent 2:</b> pacjent (60 lat) z chorobą autoimmunologiczną z epizodem krwawienia obrębie prawej ręki Aktywność FVIII = 1% Miano inhibitora FVIII = 30 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Uzyskanie kontroli krwawienia</li> <li>• Zdarzenia zatorowo-zakrzepowe</li> <li>• Wystąpienie zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego</li> <li>• Normalizacja aktywności FVIII</li> </ul>	<p><b>rFVIIa</b> (I linia leczenia), terapia łączona <b>rFVIIa + aPCC</b> (II linia leczenia)</p>	<p>Terapia immunosupresyjna</p>	bd	bd
Wrobel 2016 [113]	<p><b>Typ badania:</b> Prezentacja przypadku</p> <p><b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVD</p> <p><b>Lokalizacja:</b> Francja</p> <p><b>Sponsor:</b> bd</p>	<p>Pacjent (66 lat) ze zdiagnozowaną mielofibrozą, z krwawieniem pooperacyjnym (kwiaki mięśni głębokich ramion oraz nóg); Zdiagnozowano AHA Aktywność FVIII &lt;1% Miano inhibitora FVIII = 17,3 BU</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyniki laboratoryjne (aktywność FVIII, aPTT)</li> <li>• Sukces terapeutyczny</li> </ul>	<p><b>rFVIIa</b> (1 linia leczenia) <b>aPCC</b> (2. Linia leczenia)</p>	<p>Terapia immunosupresyjna</p>	bd	57 dni

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji
Yamaguchi 2018 [114]		Pacjentka 1 (91 lat) z epizodem krwawienia podskórnego i domięśniowego w obrębie kończyn. Aktywność FVIII <1,0% miano inhibitora FVIII = 110,6 BU/ml, obecny antykoagulant toczniowy					
	<b>Typ badania:</b> Seria przypadków	Pacjent 2 (93 lata) z krwiomoczem, krwawieniem w obrębie tkanek miękkich. Aktywność FVIII <1,0% miano inhibitora FVIII = 8,8 BU/ml	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dawkowanie</li> <li>• Zatrzymanie krwawienia</li> <li>• Czas do uzyskania hemostazy</li> <li>• Remisja</li> <li>• Zgon</li> </ul>	Pacjent 1: <b>rFVIIa</b> Pacjent 2: <b>rFVIIa</b> Pacjent 3: <b>rFVIIa</b> Pacjent 4: <b>aPCC / rFVIIa</b> Pacjent 5: <b>aPCC + rFVIIa</b>	Terapia immunosupresyjna	bd	Pacjent 1: <1 rok
	<b>Typ i podtyp badania wg AOTMiT:</b> IVB	Pacjentka 3 (92 lata) z pooperacyjnymi krwiakami podskórnymi. Aktywność FVIII = 3% miano inhibitora FVIII = 10,0 BU/ml					Pacjent 2: <1 rok
	<b>Lokalizacja:</b> Japonia	Pacjent 4 (90 lat) z krwawieniem do mięśnia pośladkowego oraz powtarzającymi się, przejściowymi krwawieniami skórnymi. Aktywność FVIII <1,0% miano inhibitora FVIII = 240 BU/ml					Pacjent 3: >2 lata
	<b>Sponsor:</b> bd	Pacjent 5 (80 lat) z krwawieniem do tkanek miękkich w obrębie kończyn i objawami zespołu ciasnoty Aktywność FVIII <1,0% miano inhibitora FVIII = 190 BU/ml					Pacjent 4: <1 rok
		Pacjent 5: >3 lat					

a) w przypadku 1 z 2 krwawień wtórnych OBI zastosowano jako I linie leczenia; b) przed rozpoczęciem terapii rFVIIa aktywność FVIII wynosiła 7% a miano inhibitora FVIII 54 BU; c) aktywność FVII oznaczona podczas procesu diagnozy AHA (grudzień 2012). Miano inhibitora w momencie rozpoczęcia terapii rFVIIa (1. Epizod krwawienia; marzec 2013) wynosiło 200 BU; d) brak spójności danych z Gamba 2011; e) Aktywność FVIII i miano inhibitora w momencie rozpoczęcia terapii aPCC wynosiły odpowiednio: 0,1% i 14,7 BU.

## Aneks C. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

### C.1. Badania eksperymentalne i obserwacyjne

#### C.1.1. Badania dla preparatu OBI

OBI	[8]	[17]	[18, 19]	[24]	[20]	[21]	[22]	[23]
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	1	1	0	0	0	0
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	0	1	1	1	0	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	0	0	1	0	0	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	0	1	0	0	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	1	1	1	0	1	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	0	0	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	1	0	0	0	0	0	0
<b>SUMA</b>	<b>7</b>	<b>3</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>5</b>	<b>5</b>

#### C.1.2. Badania dla preparatu aPCC

aPCC	[27]	[30]	[40]	[34]	[31]	[32]	[35]	[43]	[46]	[49]	[50]	[51]
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	0	1	0	1	1	0	0	1	0	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1

aPCC	[27]	[30]	[40]	[34]	[31]	[32]	[35]	[43]	[46]	[49]	[50]	[51]
<b>prospektywne?</b>												
<b>Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?</b>	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	0	1
<b>Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?</b>	1	0	1	0	1	1	1	1	0	0	0	1
<b>Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?</b>	1	1	0	1	0	0	1	1	1	1	0	1
<b>SUMA</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>8</b>

## C.1.3. Badania dla preparatu rFVIIa

rFVIIa	[4]	[52]	[55]	[58]	[57]	[59]	[60]	[61]	[63]	[64]	[65]	[66]	[67]	[68]	[47]	[69]	[71]
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	1	1	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0	1
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	0	1
Czy badanie było prospektywne?	0	1	1	0	0	0	0	1	0	1	1	1	0	1	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	1	0	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1
<b>SUMA</b>	<b>7</b>	<b>6</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>7</b>

**C.1.4. Badania porównujące preparaty aPCC i rFVIIa**

rFVIIa/aPCC	[72]	[25]	[33]	[36]	[37]	[38]	[41]	[42]	[45]	[44]	[47, 48]
Czy badanie było wielośrodkowe?	0	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	0	1	1	1	1	1	0	1	0
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0
Czy badanie było prospektywne?	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	0	1	0	1	1	1	1	0	1
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	0	1	1	1	1	1	0	1	1	1	0
<b>SUMA</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>5</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>3</b>



## C.2. Opisy przypadków

Tabela 56.  
Ocena wiarygodności włączonych opisów przypadków

Badanie	Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	Czy zastosowane interwencje/procedury leczenia były jasno określone?	Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	Czy zdarzenia niepożądane/nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?
<b>OBI</b>								
[73]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[74]	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
[75]	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
[76]	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
[77]	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak	Nie	Tak
[78]	Tak	Tak	Tak	Nie	Niejasne	Nie	Nie	Tak
[79]	Tak	Nie	Tak	Nie	Niejasne	Nie	Nie	Nie
	Tak	Nie	Tak	Nie	Niejasne	Nie	Nie	Nie
	Tak	Nie	Tak	Nie	Niejasne	Nie	Nie	Nie
[80]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[81]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[82]	Tak	Tak	Tak	Nie	Niejasne	Tak	Nie	Tak
[84]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
[85]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[86]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

Badanie	Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?	Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?
[87]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
[88]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak		
[89]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
[90]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[91]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
<b>aPCC</b>								
[92]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[93]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
[94]	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
[95]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[96]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[100]	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
[101]	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Tak	Tak	Tak	Tak
	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Tak	Tak	Tak	Tak
	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Tak	Tak	Tak	Tak
[105]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Nie
[106]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak

Badanie	Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?	Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?
[107]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[108]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[109]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
[110]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
[112]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[116]	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Tak	Tak	Nie	Tak
[115]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
<b>rFVIIa</b>								
[117]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[118]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[119]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
[120]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[121]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[122]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
[123]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[124]	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak
[125]	Tak	Tak	Niejasne	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	
[126]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	
[127]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

Badanie	Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?	Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?
[128]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[129]	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
[130]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[131]	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
[132]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
[133]	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
[134]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
[135]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Nie
[136]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
[137]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[138]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[139]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[140]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[141]	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Nie	Tak
[165]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[143]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[144]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[106]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
[145]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[146]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak

Badanie	Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?	Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?
	Tak	Tak	Niejasne	Nie	Tak	Tak	Tak	
[147]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
[149]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
[150]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
[151]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[152]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[153]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
[154]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
[155]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[156]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
[157]	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Tak	Tak	Tak	Tak
[158]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Nie
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	
[159]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Nie	Tak
[161]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[162]	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Tak	Tak	Tak
[163]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[164]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[142]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
<b>rFVIIa/aPCC</b>								

Badanie	Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?	Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?
[97]	Tak	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Tak	Nie	Tak
[98]	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak	Nie	Tak
[99]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[102]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[103]	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Nie	Tak
[104]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
[148]	Tak	Tak	Tak	Niejasne	Tak	Tak	Nie	Tak
[83]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[111]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak
[160]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[113]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Tak
[114]	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak
	Tak	Tak	Tak	Tak	Tak	Nie	Nie	Tak

Możliwe odpowiedzi: Tak, Nie, Niejasne, N/a – Nie dotyczy (ang. not applicable)

### C.3. Przeglądy systematyczne

Tabela 57.  
Ocena wiarygodności przeglądu systematycznego narzędziem AMSTAR-II

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej <sup>a</sup> przeglądu systematycznego wg AMSTAR-2		
<b>Burness 2016 [173]</b>	N	N	T	T	N	N	N	N	BBR	N	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
<b>Mannucci 2016 [174]</b>	N	N	N	N	N	N	N	N	BBR	N	N	BM	BM	BM	N	N	N	T	Krytycznie niska

a) *rating overall confidence: high, moderate, low, critically low.*

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; BBR – brak badań randomizowanych;  
Jasno niebieski – domeny krytyczne (*ang. critical domain*)

;

## Aneks D. Definicje punktów końcowych wykorzystane w badaniach włączonych do analizy

**Tabela 58.**  
**Definicja ciężkiego krwawienia**

Badanie	Opis
<b>Delgado 2002</b>	Krwawienia zagrażające życiu bądź utracie kończyny, lub związane ze znaczną utratą krwi (spadek hematokrytu >10%).
<b>CARE</b>	Krwawienia zagrażające życiu, czynności kończyny bądź narządu, krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym, wewnątrzmięśniowe, więcej niż jedna lokalizacja krwawienia, Hb < 8 g/dl lub spadek >2 g/dl, potrzeba transfuzji krwi >2 jednostek w ciągu 24 godzin.
<b>EACH2</b>	Zagrożenie życia, kończyn lub narządów, krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym, Hb < 8 g/dl lub spadek > 2 g/dl, potrzeba transfuzji krwi >2 jednostek w ciągu 24 godzin.
<b>F.A.I.R.</b>	Definicja zgodna z zaleceniami Międzynarodowego Stowarzyszenia Zakrzepicy i Hemostazy [179] (krwawienie skutkujące zgonem, stanowiące zagrożenie życia, prowadzące do długoterminowych powikłań lub wymagające dużego nakładu środków opieki zdrowotnej).
<b>Grunewald 2001</b>	Spadek hematokrytu o >10%, konieczna interwencja chirurgiczna lub krwawienie wewnątrzczaszkowe bądź któregoś z ważnych narządów.
<b>Huang 2015</b>	Krwawienie z organów trzewnych lub komory zaotrzewnowej oraz krwawienia zagrażające życiu.
<b>OBI-1-301/301a</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krwawienia, stanowiące zagrożenie dla ważnego narządu oraz zagrożenie życia pacjenta (np. krwawienia śródczaszkowe lub w obrębie miejsc, które mogłyby spowodować problemy z oddychaniem),</li> <li>• Krwawienia stanowiące zagrożenie dla ważnego narządu, w przypadku których nie istnieje zagrożenie życia chorego, jednak może spowodować zaburzenie funkcji narządu (np. śródmięśniowe krwawienie zagrażające rdzeniu kręgowemu i/lub przewodzeniu nerwów, ciągłe krwawienie z nerki lub pęcherza moczowego, co może powodować obturacyjną uropatię, krwawienie w okolicach oczu),</li> <li>• Krwawienia wymagające transfuzji krwi w celu utrzymania poziomu hemoglobiny na poziomie niezagrażającym życiu (np. po zabiegach chirurgicznych, krwawienia gastroenterologiczne, za-/do-otrzewnowe),</li> <li>• Krwawienia domięśniowe, które zagrażają żywotności mięśni i/lub integralności nerwu naczyniowego,</li> <li>• Krwawienia wewnątrznaczyniowe, oddziałujące na duże stawy, które mogą powodować silny ból, obrzęk i ograniczenie ruchu w stawie (&gt;70%), lub krwawienia, które mogą spowodować uszkodzenie stawu (np. w okolicy udowej).</li> </ul>
<b>Ogawa 2017</b>	Krwawienie zagrażające życiu, występujące w ważnym układzie (układ nerwowy), kończynie, narządzie lub zagrażające im, Hb <8,0 g/dl, spadek Hb o co najmniej 2,0 g/dl lub konieczność transfuzji co najmniej 2 jednostek krwinek czerwonych w ciągu 24 h.
<b>SACHA</b>	Szybki spadek poziomu HB > 2 g/dl
<b>Saito 2016</b>	Progresja niedokrwistości do <7 g/dl, potrzeba transfuzji krwinek czerwonych lub krwawienie zagrażające życiu.
<b>Sallah 2004</b>	Spadek hemoglobiny o $\geq 3$ mg/dl <sup>-1</sup> , konieczność transfuzji krwinek czerwonych, krwawienie oka, wewnątrzczaszkowe i retrperitonealne.
<b>Zanon 2012</b>	Krwawienia zewnątrzotrzewnowe, wewnątrzczaszkowe, wewnątrzrdzeniowe, wewnątrzocne, w obrębie stawów, wewnątrzmięśniowe, do osierdza, powiązane ze spadkiem Hb $\geq 2,0$ g/dl bądź potrzebą transfuzji $\geq 2$ jednostek koncentratu krwinek czerwonych lub krwi pełnej.
<b>Zanon 2015</b>	Objawowe krwawienie w narządach lub w obszarach krytycznych, tj. krwawienie śródczaszkowe, śródmózgowe, śródoczne, śródtrzewnowe, osierdziowe lub domięśniowe, krwawienia powodujące spadek poziomu hemoglobiny o $\geq 20$ g/l, bądź krwawienie prowadzące do transfuzji $\geq 2$ jednostek krwi pełnej lub krwinek czerwonych.



Badanie	Opis
Zhang 2015	Zagrożenie życia, kończyn lub narządów, krwawienie w ośrodkowym układzie nerwowym, Hb < 8 g/dl lub spadek > 2 g/dl, potrzeba transfuzji krwi >2 jednostek w ciągu 24 godzin.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano ciężkiego krwawienia

Tabela 59.

Definicja punktu końcowego: skuteczność hemostatyczna/kontrola krwawienia

Badanie	Definicja PK
Amano 2017	Dla każdego krwawienia badacze oceniali skuteczność terapii jako: leczenie znacząco skuteczne (działanie hemostatyczne obserwowano po 8 godzinach od podania pierwszej dawki), leczenie skuteczne (działanie hemostatyczne obserwowano po 8–12 godzinach), umiarkowanie skuteczne (działanie hemostatyczne obserwowano po >12 godzinach), lub leczenie nieskuteczne (nie obserwowano działania hemostatycznego lub krwawienie uległo pogorszeniu). Odpowiedź hemostatyczną określono jako odsetek pacjentów, u których leczenie określono jako znaczącą skuteczne lub skuteczne.
Baudo 2004	Odpowiedź na leczenie była oceniana przez lekarzy w 6, 12, 24 i >24 godzinie jako: bardzo efektywna (całkowite zatrzymanie krwawienia), efektywna (resztkowe delikatne krwawienie), częściowo efektywna (zredukowane, jednak nadal istotne krwawienie), nieefektywna.
Chai-Adisaksopha 2014	Odpowiedź na leczenie oceniano jako: „dobrą” (krwawienie jest kontrolowane i nie wymaga dalszego leczenia) oraz „brak” (krwawienie nie jest kontrolowane i wymagana jest druga linia leczenia hemostatycznego).
EACH2	Odpowiedź hemostatyczną definiowano jako kontrolę krwawienia. Brak definicji kontroli krwawienia.
FEIBHAC	Efektywność hemostatyczna została oceniona pod kątem leczenia lub profilaktyki krwawień oraz na podstawie poziomu inhibitorów. Podczas każdej oceny lekarz oceniał odpowiedź jako zaostrezenie, stabilizację lub poprawę. Leczenie krwawienia uznano za skuteczne jeśli: przerwanie krwawienia zostało udokumentowane podczas kolejnych ocen lub rozpoznanie epizodu zarejestrowano przez badacza w czasie, kiedy leczenie zostało przerwane.
F.A.I.R.	Zatrzymanie ostrego krwawienia stwierdzano na podstawie oceny klinicznej z uwzględnieniem tendencji do krwawień, rozmiaru krwiaka, równowagi Hb/Hct oraz kontroli bólu związanego z krwiakiem.
Goudemand 2004	Odpowiedź na leczenie oceniona jako znakomita lub dobra.
Holme 2005	Odpowiedź na leczenie oceniano jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• odpowiedź średnia – lekka, pozytywna odpowiedź,</li> <li>• dobra – zmniejszenie miejsca krwawienia, które wymagało wielokrotnych wlewów</li> <li>• doskonała – natychmiastowa hemostaza bez potrzeby dalszej terapii</li> </ul>
HTRS	Odpowiedź na leczenie została sklasyfikowana przez badanych w następujących kategoriach: krwawienie zostało zatrzymane, krwawienie zwolniło, ale nie zostało zatrzymane (z dodatkowymi subklasyfikacjami: brak dodatkowego leczenia, dodatkowe produkty krwi z efektem zatrzymania krwawienia oraz dodatkowe leki hemostatyczne z efektem zatrzymania krwawienia), brak poprawy oraz niewłaściwe badanie (w przypadkach, w których krwawienie nie zostało zatrzymane, natomiast dawka rFVIIa była znacznie niższa niż zalecana).
Mingot-Castellano 2017	Skuteczność hemostatyczną definiowano jako zatrzymanie krwawienia i uzyskanie kontroli bólu.
OBI-1-301/301a	Ocena hemostatyczna przebiegała w fazie leczenia pacjenta. Stosowano dobrze określoną skalę odpowiedzi w oparciu o poziom aktywności FVIII. Odpowiedź pozytywną definiowano jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie skuteczne: zatrzymanie krwawienia, FVIII ≥ 50% FVIII, kontrola kliniczna</li> <li>• leczenie częściowo skuteczne: redukcja krwawienia, FVIII ≥ 20%, stabilizacja kliniczna lub poprawa.</li> </ul> Odpowiedź negatywną definiowano jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• leczenie słabo skuteczne: krwawienie lekko zmniejszone lub niezmiennione, FVIII &lt; 50%, brak stabilności klinicznej,</li> <li>• leczenie nieskuteczne: zwiększenie krwawienia, FVIII &lt; 20%, pogorszenie stanu klinicznego.</li> </ul>
Ogawa 2017	Odpowiedź na leczenie hemostatyczne określono jako: zatrzymanie krwawienia lub znaczna redukcja (terapia skuteczna), nieznaczna redukcja krwawienia (terapia częściowo skuteczna), krwawienie niezredukowane (terapia nieskuteczna).

Badanie	Definicja PK
<b>Qi 2014</b>	Odpowiedź na leczenie oceniano jako: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Dobra (pacjenci nie wymagali podniesienia dawki lub zmiany leku, objawy związane z krwawieniem uległy złagodzeniu)</li> <li>• Częściowa (pacjenci nie spełnili jednego z powyższych kryteriów, nie nastąpiło pogorszenie objawów związanych z krwawieniem)</li> <li>• Słaba (pacjenci nie spełnili powyższych kryteriów lub objawy związane z krwawieniem uległy pogorszeniu)</li> </ul>
<b>SACHA</b>	Odpowiedź hemostatyczną zdefiniowano jako brak krwawienia bądź redukcja krwawienia.
<b>Sallah 2004</b>	Odpowiedź hemostatyczną zdefiniowano jako pełną kontrolę krwawienia lub znaczną redukcję utraty krwi, natomiast brak odpowiedzi jako brak skutecznej kontroli.
<b>Sumner 2007</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku epizodu ostrego krwawienia odpowiedź kliniczna oceniana była po 8 i 24 h po rozpoczęciu terapii oraz po jej zakończeniu jako: leczenie skuteczne, częściowo skuteczne, nieskuteczne, zgon pacjenta, przerwanie terapii na skutek rezygnacji lub działań niepożądanych</li> <li>• W przypadku procedur chirurgicznych odpowiedź kliniczna oceniana była jako: leczenie skuteczne (brak krwawienia lub krwawienie mniejsze niż uznawane za normalne), leczenie częściowo skuteczne (krwawienie odpowiadające uznawane za normalne), leczenie nieskuteczne (krwawienie większe niż uznawane za normalne)</li> <li>• W przypadku krwawień pooperacyjnych odpowiedź kliniczna oceniana była jako: leczenie skuteczne (brak krwawienia lub krwawienie niewidoczne), leczenie częściowo skuteczne (minimalne sączenie), leczenie nieskuteczne (wyraźne sączenie lub krwawienie)</li> </ul>
<b>Teh 1995</b>	Odpowiedź na leczenie zdefiniowano jako: ustąpienie bólu brzucha, wchłonięcie się krwiaka szyi, brak wtórnych krwawień w ciągu 2 dni od rozpoczęcia terapii.
<b>Zhang 2015</b>	Odpowiedź na leczenie określano jako: krwawienie zakończone (zatrzymanie lub znaczne zmniejszenie krwawienia) lub krwawienie nie ustąpiło. Zatrzymanie krwawienia określono jako brak konieczności stosowania dodatkowych leków hemostatycznych w celu uzyskania początkowej kontroli krwawienia. Znaczne zmniejszenie krwawienia określono jako brak konieczności stosowania dodatkowych leków hemostatycznych pomimo zauważalnych ciągłych krwawień.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

**Tabela 60.**  
**Definicja punktu końcowego: Dawka całkowita**

Badanie	Definicja PK
<b>HTRS</b>	Suma wszystkich dawek podanych w konkretnym epizodzie krwawienia, w tym dawka początkowa.
<b>OBI-1-301/301a</b>	Leczenie pierwotnego krwawienia rozpoczęto od pojedynczej dawki OBI o wartości 200 U/kg. Poziom dawki został ustalony na podstawie poprzedniego badania fazy II. Kolejne dawki obliczano jako iloczyn dawki planowanej i stosunku objętości dawki podanej do objętości dawki planowanej. W przypadku braku danych na temat planowanej lub podanej dawki, dawkę obliczono jako stosunek dawki całkowitej do masy ciała. W przypadku gdy całkowita dawka nie została zarejestrowana, dawkę pojedynczej infuzji obliczano jako (liczba użytych fiolek*500)/ masa ciała.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

**Tabela 61.**  
**Definicja punktu końcowego: Sukces terapeutyczny**

Badanie	Definicja PK
<b>OBI-1-301/301a</b>	odstawienie lub ograniczenie dawki i/lub zmniejszenie częstości dawkowania produktu leczniczego (przejście do fazy gojenia).

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

**Tabela 62.**  
**Definicja punktu końcowego: Krwawienie współwystępujące**

Badanie	Definicja PK
<b>OBI-1-301/301a</b>	Epizody, które wystąpiły jednocześnie z krwawieniem pierwotnym, ale nie zostały zakwalifikowane jako zagrażające życiu lub kończynie.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

**Tabela 63.**  
**Definicja punktu końcowego: Krwawienie wtórne**

Badanie	Definicja PK
<b>CARE</b>	Nowe krwawienie w innym miejscu niż krwawienie pierwotne bądź w tym samym miejscu po wyleczeniu.
<b>F.A.I.R.</b>	Jakikolwiek epizod krwawienia występujący w tym samym miejscu lub w innym w ciągu miesiąca od zatrzymania pierwszego krwawienia.
<b>OBI-1-301/301a</b>	Epizody, o dowolnym nasileniu, które ujawniły się po opanowaniu krwawienia pierwotnego.
<b>Zanon 2015</b>	Jakikolwiek epizod krwawienia występujący w tym samym miejscu lub w innym w ciągu miesiąca od zatrzymania pierwszego krwawienia.

W pozostałych badaniach nie oceniano/nie zdefiniowano punktu końcowego

# Aneks E. Formularze wykorzystane przy opracowaniu analizy klinicznej

## E.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 64.  
Klasyfikacja doniesień naukowych wg AOTMiT

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	<i>Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. randomized controlled trial, RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT)</i>
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. clinical controlled trial, CCT)
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	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 <sup>a</sup>
	IVB	Seria przypadków – badanie post-test <sup>b</sup>
	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.

## E.2. Formularze do oceny wiarygodności badań

### E.2.1. Skala NICE

Tabela 65.

Skala zaproponowana przez NICE do oceny metodologicznej badań jednoramiennych

Obszary	TAK (1 pkt)/ NIE (1 pkt)
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
<b>SUMA</b>	

### E.2.2. Skala JBI

Tabela 66.

Skala JBI do oceny wiarygodności metodologicznej opisów przypadków (ang. *The Joanna Briggs Institute Case Reports Critical Appraisal tool*)

Obszary	TAK/NIE/Niejasne
Czy charakterystyka pacjenta została jasno opisana?	
Czy historia pacjenta była jasno opisana i przedstawiona chronologicznie?	
Czy stan kliniczny pacjenta w chwili rozpoczęcia leczenia został jasno opisany?	
Czy testy diagnostyczne, metody oceny i wyniki były jasno opisane?	
Czy zastosowane interwencje/ procedury leczenia były jasno określone?	
Czy stan kliniczny pacjenta po zakończonej interwencji był jasno opisany?	
Czy zdarzenia niepożądane/ nieoczekiwane zostały zidentyfikowane i opisane?	
Czy opis przypadku dostarcza wartościowych wniosków?	

## E.3. Narzędzie oceny wiarygodności przeglądów systematycznych AMSTAR II

Tabela 67.

Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Populacja</li> <li><input type="checkbox"/> Interwencja</li> <li><input type="checkbox"/> Komparator</li> <li><input type="checkbox"/> Punkty końcowe</li> </ul> <p><b>Opcjonalnie (rekomendowane)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>1. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiegokolwiek znaczące odchylenia od protokołu?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b> Zawarte oświadczenie autorów o spisany protokole lub wytycznych, zawierające WSZYSTKIE następujące elementy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> pytanie / pytania badawcze</li> <li><input type="checkbox"/> strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> kryteria włączenia/wykluczenia</li> <li><input type="checkbox"/> ocenę ryzyka błędu systematycznego</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli:</b> Spełnienie wszystkich kryteriów dla „częściowego tak”. Dodatkowo w przeglądzie powinna znaleźć się informacja, iż protokół przeglądu został zarejestrowany i powinien on zawierać:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności</li> <li><input type="checkbox"/> uzasadnienie jakiegokolwiek odstępstw od protokołu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>2. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań RCT</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia jedynie badań NRSI</li> <li><input type="checkbox"/> LUB <i>Uzasadnienie</i> włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>2. Czy autorzy przeglądu korzystali z obszernej strategii przeszukiwania literatury?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego)</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania</li> <li><input type="checkbox"/> Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji)</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano referencji/bibliografii odnalezionych badań</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano rejestry badań klinicznych</li> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny</li> <li><input type="checkbox"/> Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne)</li> <li><input type="checkbox"/> Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 miesięcy przed publikacją przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>3. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (JEDNO z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>4. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli (≥1 z poniższych):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań</li> <li><input type="checkbox"/> LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostała część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>5. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu</li> </ul> <p><b>„Tak” jeśli dodatkowo:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>6. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?</b></p> <p><b>„Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> opisano interwencję</li> <li><input type="checkbox"/> opisano komparatory</li> <li><input type="checkbox"/> opisano punkty końcowe</li> <li><input type="checkbox"/> opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie</li> </ul> <p><b>„Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano populację</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne)</li> <li><input type="checkbox"/> opisano założenia dla danego badania</li> <li><input type="checkbox"/> określono ramy czasowe okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>7. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny)</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa</li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie NRSI</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p><b>Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> czynników zakłócających, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego doboru badań</li> </ul> <p><b>Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i></li> <li><input type="checkbox"/> selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Częściowo tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Zawiera jedynie RCT</li> </ul>
<p><b>8. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu?</b></p> <p><b>„Tak” jeśli:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zraportowane, można zaznaczyć tak.</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

Pytanie	Odpowiedź
<p><b>9. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych przy w celu uzyskania łącznych wyników?</b></p> <p><b>RCT</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy uzasadnili kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Meta-analiza nie została przeprowadzona</li> </ul>
<p><b>NRSI</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> autorzy uzasadnili kumulację danych w meta-analizie</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje)</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych</li> <li><input type="checkbox"/> ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul>
<p><b>10. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analzy lub innej kumulacji wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul>
<p><b>11. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>12. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników</li> <li><input type="checkbox"/> LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>
<p><b>13. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędów publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wiekość na wyniki przeglądu</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> <li><input type="checkbox"/> Nie przeprowadzono meta-analzy</li> </ul>
<p><b>14. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?</b></p> <p>„Tak” jeśli:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> w przeglądzie oświadczone brak konfliktu interesów autorów</li> <li><input type="checkbox"/> LUB autorzy opisali swoje źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="checkbox"/> Tak</li> <li><input type="checkbox"/> Nie</li> </ul>

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)



## Aneks F. Formularze do ekstrakcji danych z badania

### F.1. Formularz do charakterystyki badań

Tabela 68.  
Formularz do charakterystyki badań eksperymentalnych

Kryteria włączenia		Kryteria wykluczenia
Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii		
Charakterystyka populacji		
Cecha populacji		
Liczba pacjentów/krwawień pierwotnych		
Wiek w latach, średnia (SD)		
Liczba mężczyzn, n (%)		
AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)		
AHA poporodowa lub związana z ciążą, n [%]		
Nasilenie krwawienia, n (%)	Ciężkie	Łagodne
Aktywność FVIII, mediana [%]		
Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]		
Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]		
Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)	Ogółem	rFVIIa aPCC Kwas traneksamowy
Schemat badania		
Interwencja		
Kointerwencja		
Okres interwencji		
Czas trwania badania		
Metodyka		
Kierunek obserwacji		
Typ i podtyp badania wg AOTM		

<b>Utrata z badania, n (%)</b>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>
<b>Metoda analizy wyników</b>
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>
<b>Lokalizacja badania</b>
<b>Sponsor badania</b>

**Tabela 69.**  
**Formularz do charakterystyki badań obserwacyjnych**

<b>Kryteria włączenia</b>	<b>Kryteria wykluczenia</b>
<b>Punkty końcowe (PK) dotyczące ocenianej technologii</b>	
<b>Charakterystyka populacji</b>	
<b>Cecha populacji</b>	
<b>Liczba pacjentów/krwawień pierwotnych</b>	
<b>Wiek w latach, średnia (SD)</b>	
<b>Liczba mężczyzn, n (%)</b>	
<b>AHA o charakterze idiopatycznym, n (%)</b>	
<b>AHA poporodowa lub związana z ciążą, n [%]</b>	
<b>Nasilenie krwawienia, n (%)</b>	<b>Ciężkie</b>
	<b>Łagodne</b>
<b>Aktywność FVIII, mediana [%]</b>	
<b>Miano przeciwciał anti-hFVIII, mediana [BU]</b>	
<b>Miano przeciwciał anti-pFVIII, mediana [BU]</b>	
<b>Leczenie hemostatyczne w ciągu 1 miesiąca przed rozpoczęciem interwencji, n (%)</b>	<b>Ogółem</b>
	<b>rFVIIa</b>
	<b>aPCC</b>
	<b>Kwas traneksamowy</b>
<b>Schemat badania</b>	
<b>Interwencja</b>	
<b>Kointerwencja</b>	
<b>Okres interwencji</b>	
<b>Czas trwania badania</b>	
<b>Metodyka</b>	

<b>Kierunek obserwacji</b>
<b>Typ i podtyp badania wg AOTM</b>
<b>Utrata z badania, n (%)</b>
<b>Metodyka implementacji danych utraconych</b>
<b>Konsekutywny dobór próby</b>
<b>Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa</b>
<b>Lokalizacja badania</b>
<b>Sponsor badania</b>

**Tabela 70.**  
Formularz do charakterystyki opisów przypadków

Badanie	Metodyka	Opis przypadku	Oceniane punkty końcowe	Interwencja	Kointerwencja	Czas trwania interwencji	Czas trwania obserwacji

## F.2. Formularze do ekstrakcji danych

**Tabela 71.**  
Formularz do ekstrakcji danych – dane dychotomiczne

Punkt końcowy	Ob. [h]	X	
		n/N	% [95% CI]

**Tabela 72.**  
Formularz do ekstrakcji danych – dane ciągłe

Parametr	W ciągu 24h od rozpoczęcia terapii		Po 24h od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia		Od rozpoczęcia terapii do zatrzymania krwawienia	
	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]	Średnia (SD)	Mediana [zakres]

Tabela 73.

Formularz do ekstrakcji danych – opisy przypadków (badania dla preparatu OBI)

Badanie	Typ krwawienia	Linia lecz.	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia <sup>a</sup>	Dawka całkowita	Czas ekspozycji	Poziom aktywności FVIII po podaniu OBI	Sukces terapeutyczny	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
---------	----------------	-------------	------------------	--	-----------------	-----------------	--	----------------------	-------------------	------------------------

Tabela 74.

Formularz do ekstrakcji danych – opisy przypadków (badania dla preparatu rFVIIa i aPCC)

Badanie	Typ krwawienia	Linia leczenia	Dawka początkowa	Dawka do zatrzymania krwawienia	Dawka całkowita	Czas ekspozycji	Sukces terapii	Krwawienie wtórne	Bezpieczeństwo terapii
---------	----------------	----------------	------------------	---------------------------------	-----------------	-----------------	----------------	-------------------	------------------------