

Adynovi® (rurioktokog alfa pegol)
stosowany w zapobieganiu
krwawieniom u dzieci w wieku od
12 do 18 lat z ciężką hemofilią A
(wrodzonym niedoborem czynnika
VIII) -

Aneks do Analizy Efektywności Klinicznej

Instytut Arcana
Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
Tel/Fax. +48 12 26 36 038
www.inar.pl

Kraków, marzec 2021 r.

INDEKS SKRÓTÓW

ABR	Roczny wskaźnik krwawień (ang. Annualized Bleeding Rate)
AE	zdarzenia niepożądane (ang. adverse event)
AHCDO	<i>Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation</i>
AJBR	Roczny wskaźnik krwawień dostawowych (ang. annualized joint bleeding rate)
AIFA	Włoska Agencja Farmaceutyczna (Agenzia Italiana del Farmacia)
AMSTAR	Skala oceny jakości przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>Assessing the Methodological Quality of Systematic Reviews</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APTT	Czas częściowej tromboplastyny po aktywacji (z ang. <i>Activated Partial Thromboplastin Time</i>)
AsBR	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (z ang. <i>Annualized Spontaneous Bleeding Rate</i>)
AUC	Pole pod krzywą zależności aktywności czynnika od czasu (z ang. <i>Area Under the Curve</i>)
AWMSG	walijska agencja HTA (ang. <i>All Wales Medicines Strategy Group</i>)
BCSH	<i>British Committee for Standards in Haematology</i>
bd	brak danych
BU	Jednostka Bethesda (ang. <i>bethesda unit</i>)
BIL	Biuletyn Informacji o Lekach
BPA	Czynniki krzepnięcia omijające inhibitor (z ang. <i>Bypassing Agents</i>)
BT	Czas krwawienia (z ang. <i>Bleeding Time</i>)
CADTH/pCODR	Kanadyjska Agencja Leków i Technologii Zdrowia (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>)
CDC	agencja rządowa, <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CVZ	Kolegium Ubezpieczenia Zdrowotnego (ang. <i>College voor Zorgverzekeringen</i>)
DDAVP	1-deamino-8-D-argininowazopresyna (desmopresyna)
DMA	Duńska Agencja Leków (ang. <i>Danish Medicines Agency</i>)
EAHAD	European Association for Haemophilia and Associated Disorders
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
ECOG	Skala (ang. Eastern Cooperative Oncology Group)
ED	Liczba dni ekspozycji (ang. <i>exposure days</i>)
EHL	Koncentrat czynnika VIII o przedłużonym czasie biologicznego półtrwania (z ang. <i>Extended Half-Life</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Amerykański Urząd ds. Żywności i Leków (ang. <i>U.S. Food and Drug Administration</i>)
FVIII	Czynnik VIII (ang. Factor VIII)
FU	Okres obserwacji (ang. follow-up)
HAS	Wyższy Urząd ds. Zdrowia (<i>Haute Autorité de Santé</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (z ang. <i>Hepatitis B Virus</i>)
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (z ang. <i>Hepatitis C Virus</i>)
HC	Kanadyjskie Ministerstwo Zdrowia (ang. <i>Health Canada</i>)
HFNZ	<i>Haemophilia Foundation of New Zealand</i>
HR	Hazard względny (ang. <i>hazard ratio</i>)
HRQoL	jakość życia związana ze zdrowiem

HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Statystyczna Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Instytut Jakości i Skuteczności Ochrony Zdrowia (ang. <i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>)
IQR	Rozstęp ćwiartkowy (ang. <i>Interquartile range</i>)
IU	Jednostka międzynarodowa (ang. <i>International Unit</i>)
IS	Istotne statystycznie
ITI	Indukcja tolerancji immunologicznej (ang. <i>Immune Tolerance Induction</i>)
ITT	Analiza zgodna z intencją leczenia (ang. <i>intention to treat analysis</i>)
IVR	Odzysk in vivo (z ang. <i>Incremental In Vivo Recovery</i>)
KELA	<i>Kela Medical Product Database</i>
LŻ	Leczenie doraźne (ang. <i>on-demand</i>)
MASAC	<i>Medical and Scientific Advisory Council</i>
MD	Średnia różnic (ang. <i>Mean difference</i>)
MTP	Pacjenci minimalnie leczeni (an. <i>Minimally Treated Patients</i>)
MHLW	<i>Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare</i>
MSCBS	Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
NCK	Narodowe Centrum Krwi
nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	<i>National Haemophilia Council</i>
NICE	Narodowy Instytut Zdrowia i Kształcenia Klinicznego (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>)
NOS	Skala oceny jakości badań obserwacyjnych (ang. <i>Newcastle-Ottawa Scale</i>)
NS	Nieistotne statystycznie
ODD	Otwarta Baza Leków (ang. <i>Open Drug Database</i>)
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
PBS	Program Świadczeń Farmaceutycznych (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Scheme</i>)
PBAC	Australijska agencja HTA (ang. <i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>)
pdVIII	Osoczo pochodny koncentrat czynnika VIII (ang. <i>Plasma-Derived Factor VIII</i>)
PHARMAC	Agencja HTA w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmaceutical Management Agency</i>)
PICOS	populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), wyniki zdrowotne (ang. <i>Outcomes</i>), typ badania (ang. <i>Study</i>)
PK	Farmakokinetyka (ang. <i>Pharmacokinetics</i>)
PTP	Pacjenci wcześniej leczeni (ang. <i>Previously Treated Patients</i>)
PUP	Pacjenci wcześniej nieleczeni (ang. <i>Previously Untreated Patients</i>)
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie Leku (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
PT	Czas protrombinowy (z ang. <i>Prothrombin Time</i>)
PTAC	Komitet Doradczy ds. Farmakologii i Terapii w Nowej Zelandii (ang. <i>Pharmacology and Therapeutics Advisory Committee</i>)
Px	Profilaktyka (ang. <i>Prophylaxis</i>)
PxO	Profilaktyka okołozabiegowa
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>)
rFVIII	Rekombinowany czynnik VIII (ang. <i>Recombinant Factor VIII</i>)

RM = MRI	rezonans magnetyczny, MR lub MRI, (ang. <i>magnetic resonance imaging</i>)
RTG	badanie rentgenowskie
SBU	Szwedzka Agencja Oceny Technologii Medycznych (ang. <i>Swedish Council on Technology Assessment in Health Care</i>)
SMC	Szkockie Konsorcjum Medyczne (ang. <i>Scottish Medicines Consortium</i>)
SWISSMEDIC	<i>Swiss Agency for Therapeutic Products</i>
TT	Czas trombinowy (z ang. <i>Thrombine Time</i>)
TXA	Kwas traneksamowy (z ang. <i>Tranexamic Acid</i>)
TGA	<i>Therapeutic Goods Administration</i>
TK = CT	tomografia komputerowa, TK lub CT, (ang. <i>computed tomography</i>)
TLV	szwedzka agencja HTA (ang. <i>Dental and Pharmaceutical Benefits Board</i>)
UE	Unia Europejska
UKHCDO	<i>United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation</i>
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VIII:C	Koagulacyjna aktywność czynnika VIII (z ang. <i>Coagulation Activity</i>)
WFH	World Federation of Haemophilia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (z ang. <i>World Health Organization</i>)
ww	wyżej wymienione/wyżej wymienionych

1. STRATEGIA WYSZUKIWANIA BADAŃ WTÓRNYCH I PIERWOTNYCH

1.1. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych - interwencja

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla Adynovi®

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	"rurioctocog alfa pegol" OR "SHP660" OR "ADYNOVI" OR "ADYNOVATE" OR "BAX 855" [Supplementary Concept]	21

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla Adynovi®

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	'rurioctocog alfa pegol' OR shp660 OR adynovi OR adynovate OR 'bax 855'	24

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase dla Adynovi®

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Adynovate/exp OR 'rurioctocog alfa pegol' OR shp660 OR adynovi OR adynovate OR bax855/limit to Embase	136

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie *clinicaltrials.gov* dla Adynovi®

Lp.	Słowa kluczowe*	Wyniki wyszukiwania
1.	Adynovi OR BAX 855 OR rurioctocog alfa pegol	15

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r. * w wyszukiwaniu nie uwzględniono słowa kluczowego Adynovate® ze względu na jego szeroki sposób mapowania do innych rFVIII r[Factor VIII, Antihemophilic factor, and Advate]

1.2. Strategia wyszukiwania badań wtórnych i pierwotnych – komparatory

Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla Afstyla®

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	lonoctocog OR "csl627" OR "rfviii-sc" OR "rviii-singlechain" OR „Afstyla” OR ("single chain" AND (recombinant AND (FVIII OR factor VIII))) OR ("single chain" and (rVIII or rFVIII))	74

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla Afstyla®

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	lonoctocog OR "csl627" OR "rfviii-sc" OR "rviii-singlechain" OR "rviii-singlechain" OR Afstyla " OR (single chain" and (recombinant and (FVIII or factor VIII))) OR ("single chain" and (rVIII or rFVIII))	12

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase dla Afstyla®

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	lonoctocog OR "csl627" OR "rfviii-sc" OR "rviii-singlechain" OR "rviii-singlechain" OR Afstyla " OR (single chain" and (recombinant and (FVIII or factor VIII))) OR ("single chain" and (rVIII or rFVIII))	257

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla pozostałych komparatorów

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Haemophilia	30 794
2.	hemophilia OR hemophilias OR haemophilias OR haemophilia	30 794
3.	hemophilia OR hemophilia OR haemophilia OR haemophilia	30 794
4.	blood disease OR blood disorder OR blood disorders OR blood clotting disorder OR blood clotting disorders OR blood coagulation disorder) OR blood coagulation disorders	1 552 952
5.	inherit* OR heredit* OR congenital*	595 954
6.	#4 AND #5	69 043
7.	coagulation factor 8 deficiency	4 745
8.	coagulation factor VIII deficiency	3 200
9.	#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #8	101 285
10.	"Advate"	111
11.	octocog alfa	1 073
12.	B02BD02	0
13.	Turoctocog alfa	79
14.	"Novoeight"	17
15.	"Elocta"	13
16.	recombinant human factor VIII protein	3 940
17.	recombinant human factor 8 protein	4 056
18.	recombinant antihemophilic human factor 8	196
19.	recombinant antihemophilic human factor VIII	196
20.	Rhfviii	53
21.	rhf viii	1
22.	rhf8	5
23.	rh 8	6
24.	OR: #10-23	4126
25.	"Immunate"	15
26.	"Octanate"	19
27.	"Beriate"	13
28.	pdhf 8	4
29.	pdhf8	0
30.	pdhf viii	0
31.	Pdfviii	76
32.	Pdhfviii	0
33.	plasma derived antihemophilic human factor VIII	43
34.	plasma-derived antihemophilic human factor VIII	22
35.	plasma derived antihemophilic human factor 8	43
36.	plasma-derived antihemophilic human factor 8	22
37.	plasma derived human factor 8 protein	1 018
38.	plasma derived human factor VIII protein	1 015
39.	plasma-derived human factor 8 protein	595
40.	plasma-derived human factor VIII protein	595
41.	plasma-derived factor VIII	727
42.	plasma derived factor VIII	1 239
43.	plasma derived factor 8	1 248

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
44.	plasma-derived factor 8	728
45.	OR: #25-#44	1288
46.	#24 OR #45	4 889
47.	#9 AND #46	3 273

Data wyszukiwania: 25.02.2021 r.

Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla pozostałych komparatorów

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1.	Advate	63
2.	octocog alfa	12
3.	B02BD02	0
4.	Turoctocog alfa	24
5.	Novoeight	6
6.	Elocta	3
7.	recombinant human factor VIII protein	64
8.	recombinant human factor 8 protein	563
9.	recombinant antihemophilic human factor 8	5
10.	recombinant antihemophilic human factor VIII	12
11.	Rhfviii	15
12.	rhf viii	0
13.	rhf8	0
14.	rh 8	12
15.	OR: #1-#14	693
16.	Immunate	10
17.	Octanate	10
18.	Beriate	6
19.	pdhf 8	3
20.	pdhf8	0
21.	pdhf viii	0
22.	Pdfviii	18
23.	Pdhfviii	0
24.	plasma derived antihemophilic human factor VIII	4
25.	plasma-derived antihemophilic human factor VIII	3
26.	plasma derived antihemophilic human factor 8	0
27.	plasma-derived antihemophilic human factor 8	0
28.	plasma derived human factor 8 protein	294
29.	plasma derived human factor VIII protein	32
30.	plasma-derived human factor 8 protein	34
31.	plasma-derived human factor VIII protein	20
32.	plasma-derived factor VIII	93
33.	plasma derived factor VIII	128
34.	plasma derived factor 8	893
35.	plasma-derived factor 8	92
36.	OR: #16-#35	958
37.	#15 OR #36	1 579

Data wyszukiwania: 26.02.2021 r.

Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla pozostałych komparatorów

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
1	'hemophilia'/exp	47480
2	Hemophilias	196
3	Haemophilias	109

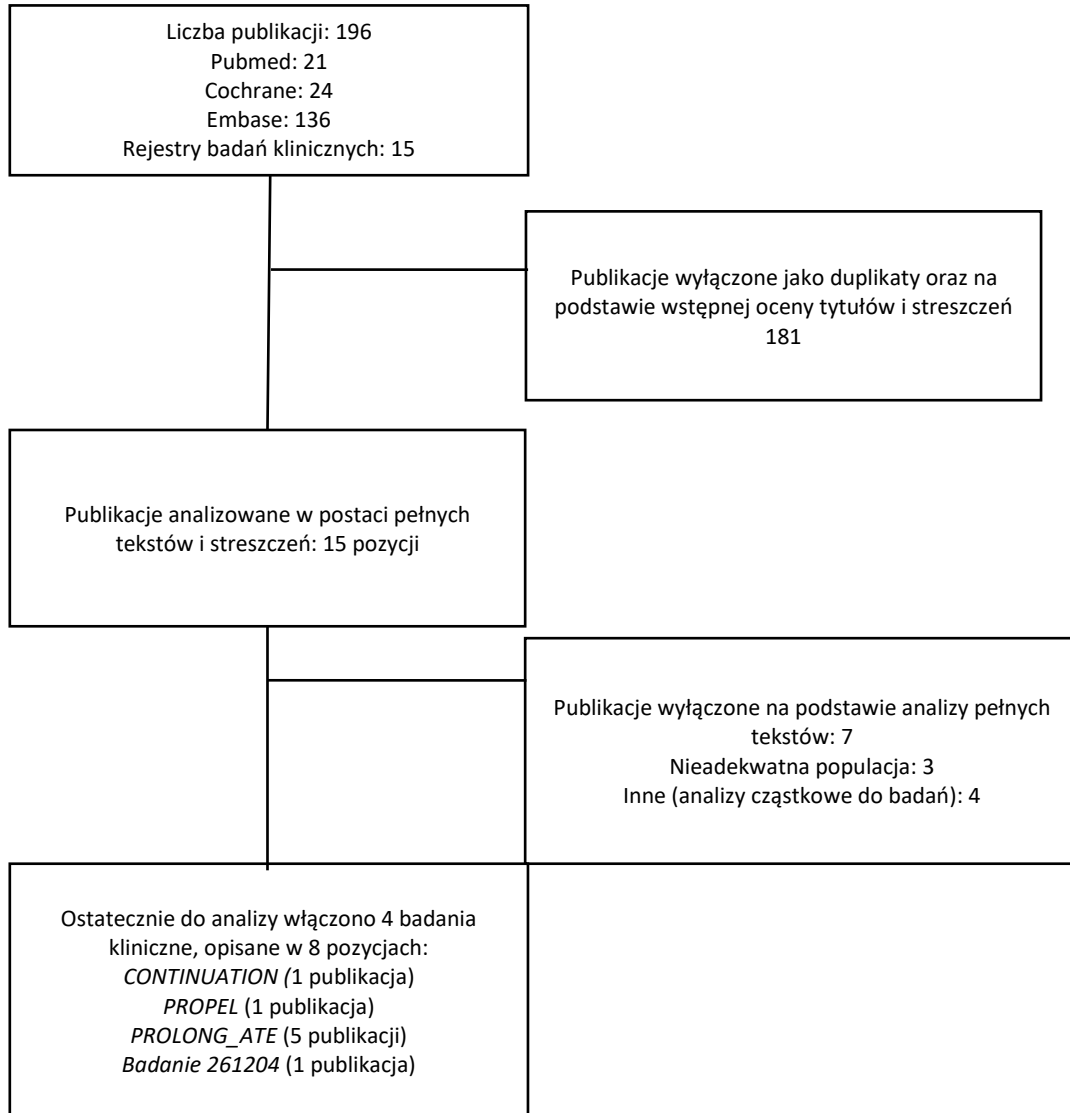
Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
4	'haemophilia'/exp	43428
5	coagulation AND factor AND 8 AND deficiency	5732
6	coagulation AND factor AND viii AND deficiency	1667
7	'blood'/exp AND 'disease'/exp	1897088
8	'blood'/exp AND disorder	120572
9	'blood'/exp AND disorders	94805
10	'blood'/exp AND clotting AND disorder	11285
11	'blood'/exp AND clotting AND disorders	4462
12	'blood'/exp AND coagulation AND disorder	5499
13	'blood'/exp AND coagulation AND disorders	3247
14	inherit*	226966
15	heredit*	366103
16	congenital*	708116
17	#1 OR #2 OR #3 OR #4	43464
18	#7 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13	1903359
19	#14 OR #15 OR #16	1191351
20	#18 AND #19	64094
21	#5 OR #6 OR #17 OR #20	110347
22	'advate'/exp	4642
23	octocog AND alfa	124
24	b02bd02	3
25	turoctocog AND alfa	222
26	emforoctocog AND alfa	43
27	'novoeight'/exp	4642
28	'elocta'/exp	4642
29	recombinant AND 'human'/exp AND factor AND viii AND 'protein'/exp	221
30	recombinant AND 'human'/exp AND factor AND 8 AND 'protein'/exp	2000
31	recombinant AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND 8	178
32	recombinant AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND viii	117
33	Rhfviii	174
34	rhf AND viii	4
35	rhf8	14
36	rhf AND 8	853
37	OR: #22-#36	7598
38	'immunate'/exp	564
39	'octanate'/exp	3002
40	'beriate'	103
41	'plasma'/exp AND derived AND factor AND viii	600
42	'plasma derived' AND factor AND viii	1303
43	'plasma'/exp AND derived AND factor AND 8	4731
44	'plasma derived' AND factor AND 8	2665
45	'plasma'/exp AND derived AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND viii	5
46	'plasma derived' AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND viii	19
47	'plasma'/exp AND derived AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND 8	8
48	'plasma derived' AND antihemophilic AND 'human'/exp AND factor AND 8	26
49	'plasma'/exp AND derived AND 'human'/exp AND factor AND 8 AND 'protein'/exp	330
50	'plasma'/exp AND derived AND 'human'/exp AND factor AND viii AND 'protein'/exp	80
51	'plasma derived' AND 'human'/exp AND factor AND 8 AND 'protein'/exp	128
52	'plasma derived' AND 'human'/exp AND factor AND viii AND 'protein'/exp	63
53	pdhf AND 8	14
54	pdhf8	0
55	pdhf AND viii	0
56	Pdhfviii	0
57	Pdfviii	340
58	pdf8	26

Lp.	Słowa kluczowe	Wyniki wyszukiwania
59	#44 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48 OR #49 OR #50 OR #51 OR #52 OR #53 OR #54 OR #55 OR #56 OR #57 OR #58 OR #59 OR #60 OR #61 OR #62 OR #63 OR #64 OR #65 OR #66 OR #67 OR #68 OR #69 OR #70 OR #71 OR #72 OR #73 OR #74 OR #75 OR #76 OR #77	9,463
60	#37 OR #59	15,767
61	#21 AND #60	6,900

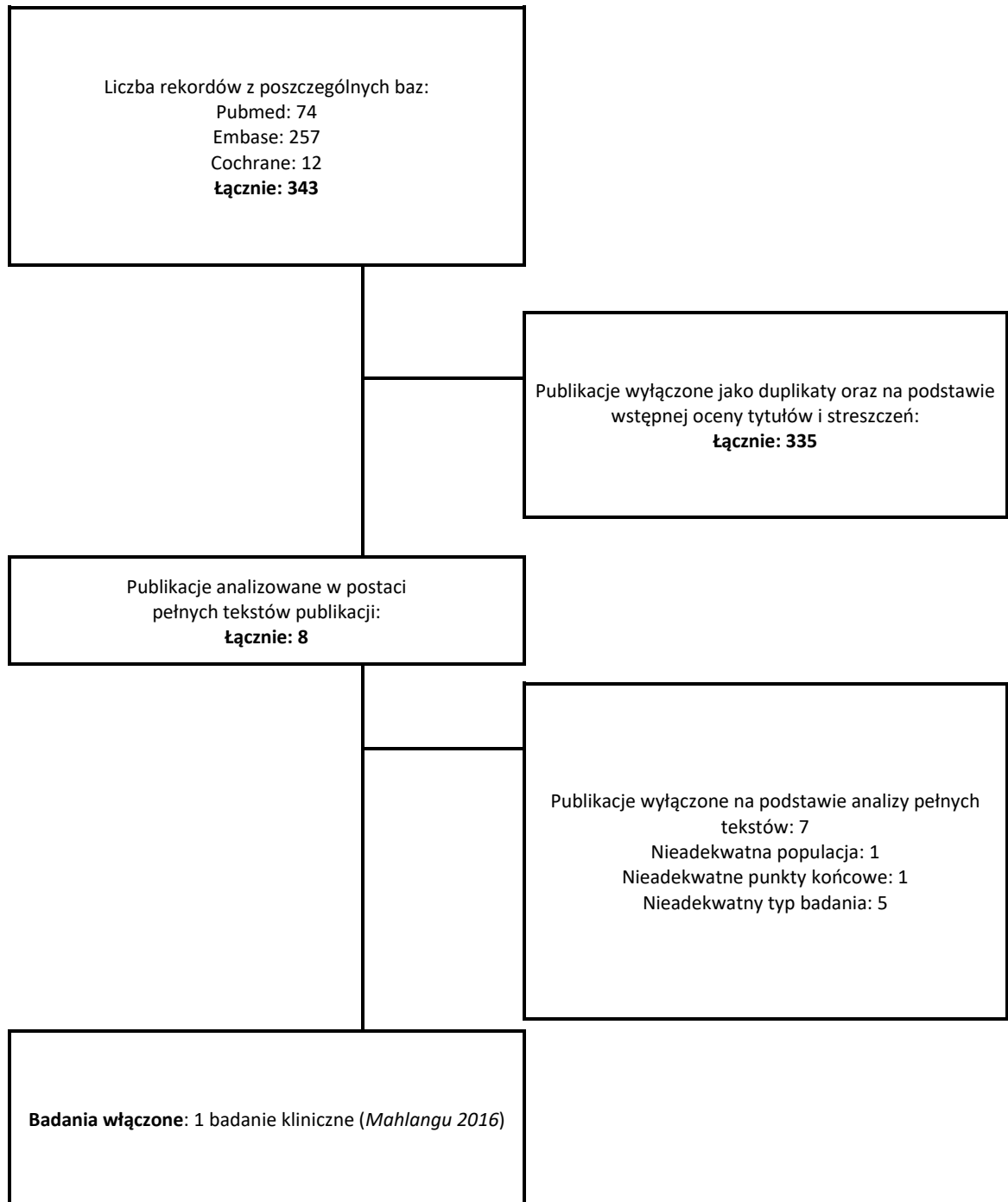
Data wyszukiwania: 26.02.2021 r

1.3. Diagram wyszukiwania publikacji wg PRISMA

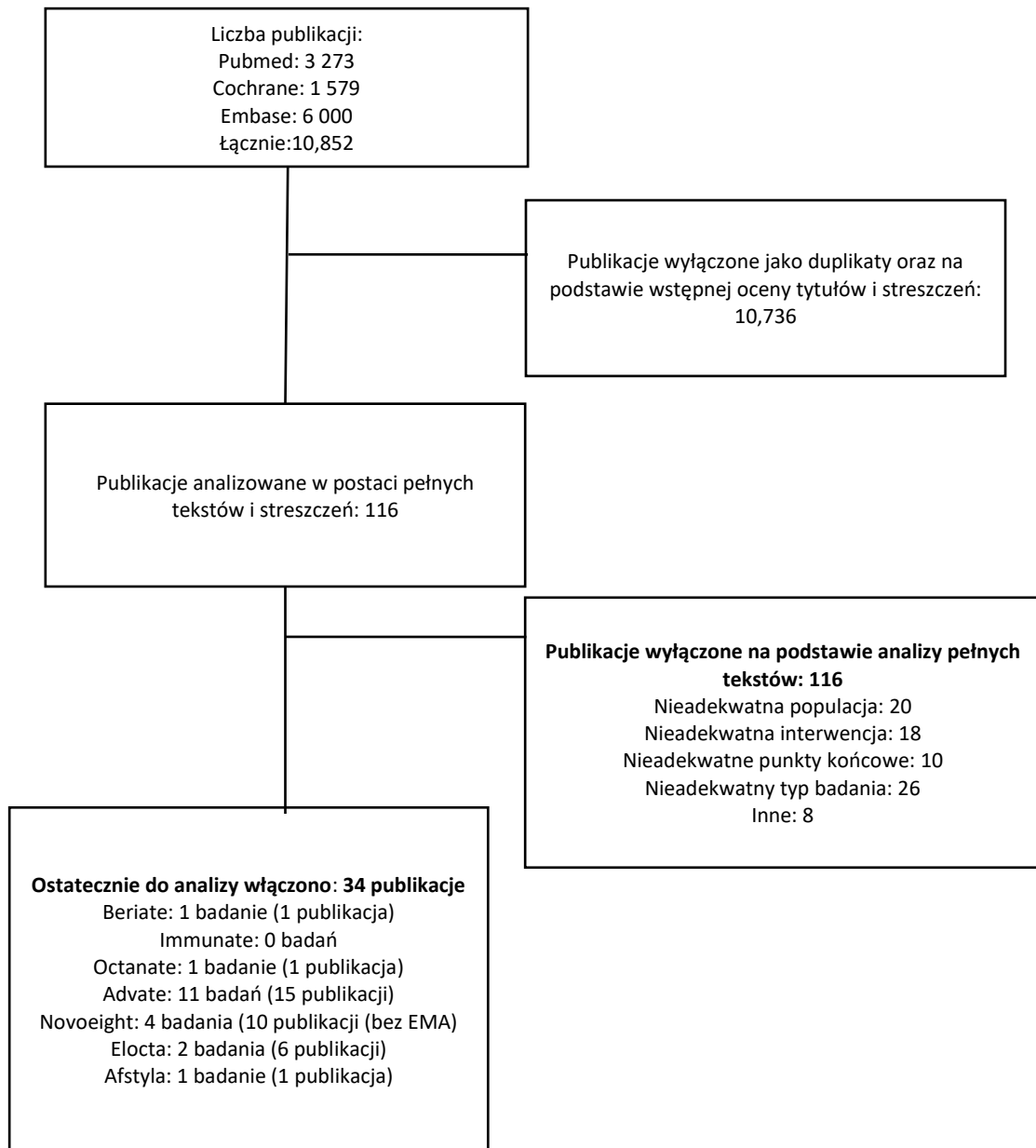
Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA dla Adynovi®



Wykres 2. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla Afstyla®



Wykres 3. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA dla pozostałych komparatorów



1.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego

Tabela 11. Charakterystyka badania *PROLONG_ATE*

Badanie		<i>PROLONG_ATE</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IID
Ocena wg narzędzia NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (72), EU, Stany Zjednoczone, Azja, Australia
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie jednoramiennie 2/3 fazy, otwarte
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie, badanie przeprowadzone jako otwarte (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie nRCT)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<i>I-rzędowe</i> : roczny wskaźnik krwawień (ABR); <i>II-rzędowe</i> : immunogenność, parametry PK, wskaźnik skuteczności (4 stopniowa skala), konsumpcja FVIII, bezpieczeństwo (AE, zmiany parametrów życiowych oraz laboratoryjnych oraz po podaniu FVIII); PRO dla następujących punktów: krwawienia, natężenie bólu, HrQoL <u>Analiza badawcza: użyteczność, satysfakcja pacjenta, aktywność fizyczna oraz dawka cz. FVIII</u>
Informacja o utracie pacjentów z badania		Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT		Nie dotyczy, w badaniu zastosowano następujące typy analiz: FAS (<i>full analysis set</i>): chorzy przydzieleni do danego ramienia badania PPAS (<i>per protocol analysis set</i>): chorzy przydzieleni do danego ramienia badania, którzy faktycznie otrzymywali przypisaną im dawkę leku przez cały okres trwania badania oraz spełnili wymagania dotyczące <i>compliance</i> SAS (<i>safety analysis set</i>): chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku Adynovi (dotyczy analizy bezpieczeństwa)
Utrata pacjentów z badania		2/137(1,5%)
Źródła finansowania		BAXTER BioScience
Inne akronimy badania		NCT01736475
Publikacje do badania		Konkle 2015 [2-6]
Kryteria włączenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Dzieci od 12 roku życia oraz dorośli z ciężką hemofilią typu A (wrodzony niedobór czynnika FVIII, FVIII<1%); • Ekspozycja na uprzednio stosowany cz. FVIII wynosząca co najmniej 150 dni; • Chorzy aktualnie wymagający zastosowania lub profilaktyki cz. FVIII; • Status sprawności ogólnej wg. Karnovsky wynoszący co najmniej 60; 		
Kryteria wykluczenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Obecność inhibitora cz FVIII w momencie włączenia do badania; • Stwierdzona w wywiadzie historia wystąpienia inhibitora; • Inna niż wrodzona postać hemofilii A; • Stwierdzona w wywiadzie lekarskim wcześniejsza ekspozycja na produkty pegylowane 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parameter	Profilaktyka standardowa	Leczenie doraźne
Liczebność	120	17
Wiek w latach, mediana (zakres)	28 (12-58)	32 (13-56)

Płeć, n (%)	Męska	121 (100)	17 (100)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	92 (76,7)	11 (64,7)
	Czarna/ Afro- amerykanie	1 (0,8)	0 (0,0)
	Azjatycka	27 (22,5)	6 (35,5)
Zajęcie stawów, n (%)		78 (65,0)	15 (88,2)
Obecność artropatii hemofilowej, n (%)		72 (60,0)	8 (47,1)
Obecność wirusa HCV, n (%)		64 (53,3)	12 (70,6)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Profilaktyka standardowa	Leczenie doraźne	
	45 IU/kg (\pm 5 IU/kg) masy ciała	10-60 IU/kg (\pm 5 IU/kg masy ciała, w zależności od ciężkości i rodzaju epizodów krwawienia)	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	Infuzja dożylna (i.v.)	
Okres leczenia	Do wystąpienia jednego z poniższych: okres leczenia wynoszący 6 miesięcy lub łączna liczba dni ekspozycji na cz. FVIII co najmniej 50		Max. 6 miesięcy
Okres obserwacji	6 miesięcy		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Skuteczność hemostatyczna – dobra/doskonała – n (%);			
Częstość krwawień – roczny wskaźnik krwawień - Stosunek liczby pacjentów, u których wystąpiło krwawienie i liczby lat przez które prowadzono leczenie – mediana (zakres)/ średnia (SD);			
Liczba pacjentów z krwawieniem – n (%)			
Dawka cz. FVIII - zużycie celem opanowania krwawienia – mediana (zakres)			
Zgon – n (%);			
TEAE - liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)			
Immunogenność - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił inhibitor cz. FVIII – n (%)			

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 12. Charakterystyka badania 261204

Badanie	Study 261204	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID	
Ocena wg narzędzia NICE	8/8 pkt	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (12), Standy Zjednoczone, wybrane kraje EU, oraz Europy Wschodniej	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie jednoramiennie 3 fazy, otwarte
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie, badanie przeprowadzone jako otwarte (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie nRCT)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<i>I-rzędowe</i> : skuteczność hemostatyczna <i>II-rzędowe</i> : śródoperacyjna/pooperacyjna utrata krwi, ilość utraconej krwi, ilość przetoczanej krwi w tym składników morfotycznych takich jak: czerwone krwinki, płytki krwi, wystąpienie epizodów krwawienia, ilość leku, konieczność	

	ponownej interwencji chirurgicznie STEAE, TEAE, zgony, immunogenność (występowanie inhibitora cz. FVII)
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Analiza skuteczności: wszyscy chorzy, u których przeprowadzono leczenie chirurgiczne (N=22) Analiza bezpieczeństwa: wszyscy chorzy, którym podano rurioktokog alfa pegol (N=22)
Utrata pacjentów z badania	1/23 (4,3%)
Źródła finansowania	BAXALTA US INC, a Takeda Company
Inne akronimy badania	NCT01913405
Publikacje do badania	Gruppo 2019 [7]
Kryteria włączenia[^]	
<ul style="list-style-type: none"> W badaniu mogli uczestniczyć chorzy, którzy uprzednio uczestniczyli w innym badaniu dla Adynovi® lub pacjenci nowo rekrutowani, przypadku drugiej grupy chorych zastosowano następujące kryteria: Nowo rekrutowani: w wieku od 12 do 75 roku życia oraz dorośli z ciężką hemofilią typu A (wrodzony niedobór czynnika FVIII, FVIII<1%); otrzymujący interwencję w ramach profilaktyki lub leczenia doraźnego, u których u których, ekspozycja na cz. FVIII wynosząca co najmniej 150 dni; z brakiem obecności (aktualnie oraz w historii) inhibitora cz. FVIII 	
Kryteria wykluczenia[^]	
<ul style="list-style-type: none"> Konieczność nagłej/natychmiastowej operacji; Obecność inhibitora cz FVIII w momencie włączenia do badania; Stwierdzona w wywiadzie historia wystąpienia inhibitora; Inna niż wrodzona postać hemofilii A; Stwierdzona w wywiadzie lub aktualnie choroba zakrzepowo-zatorowa. 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parameter	Profilaktyka okołozabiegowa
Liczebność	22
Wiek w latach, mediana (zakres)	33 (16-61)
Płeć, n (%)	Męska 22 (100)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała 20 9(1)
	Czarna/ Afro-amerykanie 1 (5)
	Azjatycka 1 (5)
Obecność artropatii hemofilowej , n (%)	20 (91)
Rodzaj leczenie chirurgicznego, n	Rozległe zabiegi ortopedyczne 12
	Inne niż ortopedyczne 6
	Niewielkie zabiegi 4
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Dobierane indywidualnie w zależności od wyników badania oznaczającej aktywność cz. FVIII przez zastosowanym leczeniem chirurgicznym
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)
Okres podawania leku	Doraźnie
Okres obserwacji	Bd

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Skuteczność hemostatyczna – mierzona wg GHAE – n (%);
Liczba pacjentów z krwawieniem – n (%);
Dawka cz. FVIII - Wielkość dawki rurioktokogu alfa pegol podawanej przedoperacyjnie/ łączna wielkość dawki rurioktokogu alfa pegol podana w przeliczeniu na jednego pacjenta- mediana (zakres);
Zgony – n (%)
TEAE- n (%)
Immunogenność - liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie inhibitora cz. FVIII – n (%)

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 13. Charakterystyka badania PROPEL

Badanie	PROPEL	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A	
Ocena wg narzędzie Cochrane	Niskie ryzyko błędu systematycznego	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (N=62)	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, randomizowane prospektywne badanie kliniczne
	Randomizacja	TAK (bd)
	Zaślepienie	Nie, badanie prowadzono w schemacie otwartym (<i>open-label</i>)
	Hipoteza badawcza	H_0 = brak różnic w zakresie skuteczności pomiędzy dwoma różnymi schematami dawkowania Adynovi opartymi na PK
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek chorych, u których w drugim, 6 m-cznym okresie badania ABR = 0 (bez względu na rodzaj krwawienia), • Odsetek chorych, u których w drugim, 6 m-cznym okresie badania sABR =0 (krwawienia spontaniczne), • Odsetek chorych, u których w drugim, 6 m-cznym okresie badania sjABR =0 (krwawienia spontaniczne, dostawowe), • Roczny wskaźnik krwawień ogółem, ABR; • Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, sABR; • Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, dostawowych, sjABR; • Roczny wskaźnik krwawień dostawowych, jABR, • Roczny wskaźnik krwawień pourazowych, injABR; • Dawka cz. VIII; • Aktywność fizyczna; • Zgony, • AE • Ciężkie AE, • AE związane z podaniem FVIII; • Immunogenność (wystąpienie inhibitora). 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak (przedstawiono wykres przepływu pacjentów w badaniu)	
Metoda analizy wyników	FAS: wszyscy chorzy losowo przydzieleni do ramion badania, którzy otrzymali co najmniej jedno podanie FVIII (N=115) PPAS: wszyscy chorzy, którzy ukończyli pełne 264 dni badania oraz nie naruszyli w sposób istotny zasad protokołu badania (N=95)	
Utrata pacjentów z badania	W fazie ustalania dawki (przed randomizacją): 5 chorych (4,2%) łącznie od momentu randomizacji: 9 chorych (7,8%)	
Źródła finansowania	Baxalta (Shire)	
Inne akronimy badania	NCT02585960	
Publikacje do badania	Klamroth 2020 [13]	
Kryteria włączenia[^]		

- Wiek 12-65 lat
- Ciężka postać choroby (aktywność FVIII <1%)
- Co najmniej ciężkie lub umiarkowane ryzyko krwawień (zdefiniowane jako wskaźnik ABR dla krwawień ogółem co najmniej 2 w ciągu ostatnich miesięcy od rozpoczęcia badania;
- Do badania zostali włączeni zarówno pacjenci którzy uprzednio stosowali rurioktokog alfa pegol w ramach badań klinicznych (*PROLONG_ATE*, *CONTINUATION*, etc) oraz pacjenci uprzednio nieleczeni Adynovi®, którzy stosowali inny czynnik FVIII (pd lub rFVIII) w ramach leczenia doraźnego (celem zatrzymania epizodu krwawienia) lub profilaktyki krwawień przez okres wynoszący co najmniej 150 dni ekspozycji (EDS).

Kryteria wyłączenia

- Obecność inhibitora (zdefiniowana jako ilość FVIII wynosząca co najmniej 0,6 BU) stwierdzona w wywiadzie lub w momencie włączenia do badania;
- Obecność jakiegokolwiek innego (wrodzonego lub nabytego) schorzenia związanego z hemostazą

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Interwencja	Profilaktyka spersonalizowana (populacja FAS)	
Cecha populacji/parametr	Niższa aktywność FVIII 1-3%	Wyższa aktywność FVIII 8-12%
Liczebność	57	58
Wiek w latach,		
Średnia (SD)	31,3 (13,8)	31,2 (12,2)
Mediana (zakres)	29,0 (12-61)	30,5 (13-61)
Płeć męska, n (%)	57 (100%)	58 (100%)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)		
Biała	40 (70,2)	36 (62,1)
Azjatycka	14 (24,6)	18 (31,0)
Inna	3 (5,3)	4 (6,9)
Cel wcześniejszego podania FVIII, n (%)		
Profilaktyka	43 (75,4)	42 (72,4)
Leczenie doraźne	14 (24,6)	16 (27,6)
Liczba zajętych stawów w momencie włączenia do badania, n (%)		
0	17 (29,8)	14 (24,1)
1	15 (26,3)	17 (29,3)
2	15 (26,3)	13 (22,4)
3	5 (8,8)	4 (6,9)
≥4	5 (8,8)	10 (17,2)
Artropatia hemofilowa, n (%)	7 (12,3)	15 (25,9)
anty HCV, n (%)	30 (52,6)	26 (44,8)
Anty HIV-1/2, n (%)	2 (3,5)	6 (10,3)
Wskaźnik ABR (all bleeds) w okresie 12 miesięcy poprzedzających udział w badaniu,		
średnia (SD)	13,3 (15,9)	13,3 (17,4)
mediana (Q1-Q3)	6,0 (3,0-14,0)	5,0 (2,0-16,0)
Charakterystyka interwencji		
Rodzaj	Profilaktyka spersonalizowana	

Dawkowanie	Adynovi (dawkowanie indywidualne)	Adynovi (dawkowanie indywidualne)
Sposób podawania leku	<i>i.v.</i>	
Dodatkowe informacje	Przed randomizacją, wszyscy chorzy otrzymali pojedynczą dawkę Adynovi (60 +/- 5 IU/kg mc) celem wstępnego określenia parametrów PK	
Okres stosowania interwencji	12 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
<p>Odsetek chorych, wśród których, w drugim 6 miesięcznym okresie trwania badania, wskaźnik ABR wynosił 0 (ABR = 0) Częstość występowania krwawień – roczny wskaźnik krwawień ogółem – mediana (IQR)/średnia (SD); Roczny wskaźnik krwawień dostawowych – mediana (IQR)/średnia (SD); Roczny wskaźnik krwawień ogółem, roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, roczny wskaźnik krwawień spontanicznych dostawowych, roczny wskaźnik krwawień dostawowych, – mediana (IQR/zakres)/średnia (SD); Dawka cz. FVIII na infuzję [IU/kg] – mediana (zakres)/średnia (SD) Dawka na tydzień [IU/kg] – mediana (IQR, zakres)/ średnia (SD) Zużycie roczne [IU/kg] - mediana (IQR, zakres)/ średnia (SD) Liczba infuzji FVIII/tydzień - mediana (zakres)/średnia (SD) Liczba infuzji FVIII/rok - mediana (zakres)/średnia (SD); Bezpieczeństwo (zgony, utrata pacjentów z badania ogółem, AE ogółem, SAE, immunogenność) – n (%)</p>		
^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania		

Tabela 14. Charakterystyka badania *CONTINUATION*

Badanie		<i>CONTINUATION</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMIT		IID
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (86)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie kliniczne (faza 3b)
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Immunogenność, • Roczny wskaźnik krwawień ogółem, ABR; • Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych, sABR; • Roczny wskaźnik krwawień dostawowych jABR, • Skuteczność hemostatyczna; • Dawka cz. FVIII; • Zgony, • AE ogółem, • Ciężkie AE, • Poszczególne AE
Informacja o utracie pacjentów z badania		Tak
Metoda analizy wyników		Bd
Utrata pacjentów z badania		29/215 (13,5%)
Źródła finansowania		<i>Baxalta (Takeda)</i>
Publikacje do badania		<i>Chowdary 2019a, Mullins 2019a, Chowdary 2020 [8-12]</i>
Kryteria włączenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka postać hemofilii typu A (aktywność cz. FVIII 1%), • Wiek < 75 lat, 		

- Wcześniej leczeni Adynovi: udział w badaniach dotyczących efektywności klinicznej Adynovi (NCT01599819, NCT01736475, NCT02210091, NCT02615691, NCT01913405 lub NCT0258596015), wraz w wyrażeniem zgody na zmianę leczenia w ramach przejścia do badania *CONTINUATION*;
- Wcześniej nieleczeni Adynovi: wcześniejsze leczenie pdFVII lub rFVIII (ekspozycja na leczenie co najmniej 50 dni (u pacjentów w wieku < 6 lat) oraz co najmniej 150 dni (u chorych w wieku ≥6 lat)
- Dobry stan ogólny chorego (mierzony w populacji chorych poniżej 16 roku życia wg. narzędzia Lansky, podczas gdy w populacji co najmniej 16 lat wg. skali Karnofsky ≥60.)

Kryteria wykluczenia[^]

- Obecność inhibitora (≥0.6 jednostek Bethesda - BU) przed włączeniem do badania;
- Inny podtyp postaci choroby (np. nabyta hemofilia);
- Ciężka niewydolność wątroby lub nerek;
- Wystąpienie rozległych krwawień z przewodu pokarmowego w okresie ostatnich 3 miesięcy poprzedzających włączenie do badania

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parameter		Profilaktyka standardowa/profilaktyka spersonalizowana
Liczebność		216
Wiek w latach, średnia (zakres)		22,8 (15,7)
Płeć, n (%)	Męska	215 (99,5)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	152 (70,40)
	Azjatycka	58 (26,9)
	Inna	6 (2,9)
Obecność artropatii hemofilowej, n (%)		93 (43.1)
Wskaźnik sABR w okresie 3-6 mcy przed włączeniem do badania, średnia (SD)	Profilaktyka (przed leczeniem Adynovi)	1,6 (4,8)
	Leczenie dorażne (przed leczeniem Adynovi)	28,1 (24,4)
Zużycie cz. FVIII, IU/kg średnia (SD)		92,8 (118,45)
Wcześniejsze leczenie cz. FVIII w ramach profilaktyki, n (%)	Profilaktyka standardowa	204
	Profilaktyka spersonalizowana	12
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Adynovi (rurioktokog alfa pegol) Profilaktyka standardowa: Adynovi BIW w dawce 45 ± 5 IU/kg lub 50 ± 5 IU/kg w zależności od wieku. Dawka max. 80 ± 5 IU/kg jednorazowo Profilaktyka spersonalizowana: Adynovi BIW w dawce max. 80 IU/kg m.c. celem zapewnienia aktywności cz. FVIII na poziomie co najmniej 3%. W grupie pacjentów powyżej 12 r.ż., u których nie zaobserwowano w ciągu ostatnich 6 miesięcy krwawień spontanicznych dozwolone było wydłużenie odstępu pomiędzy dawkami, tj. co 5 dni (Q5D) oraz kolejno co 7 dni (Q7D), w przypadku dalszego braku wystąpienia krwawień spontanicznych podczas kolejnych 6 miesięcy.	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	
Kointerwencje	Bd	
Okres obserwacji	12 miesięcy	

Charakterystyka analizowanych punktów końcowych

Ilość rFVIII zużyta podczas badania – dawka jednokrotna/dawka w skali całego badania/ pts – średnia (SD)
 Częstość infuzji cz. FVIII – częstość infuzji / tydzień – średnia (SD)
 Częstość krwawień w skali roku – uśredniona roczna liczba krwawień na 1 pacjenta zaraportowana w okresie terapii.
 Częstość krwawień dostawowych w skali roku – uśredniona roczna liczba krwawień dostawowych na 1 pacjenta zaraportowana w okresie terapii.
 Częstość krwawień spontanicznych w skali roku – uśredniona roczna liczba krwawień spontanicznych na 1 pacjenta zaraportowana w okresie terapii.
 Skuteczność hemostatyczna – mierzona w czterostopniowej skali
 Immunogenność – potwierdzona (2- krotnym testem, przeprowadzonym w odstępie co najmniej 4 tygodni) obecność przeciwciał inhibujących w ilości $\geq 0,6$ jednostek BU wg Bethesda (modyfikacja Nijmegen)
 Jakość życia (PRO) – mierzona wg skali HAEMO-SYM, PedQOL oraz SF-36

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 15. Charakterystyka badania *Mingot-Castellano 2018*

Badanie	<i>Mingot-Castellano 2018</i>	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IID	
Ocena wg skali NICE	8/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (trzy ośrodki w Hiszpanii)	
Metodyka	Typ badania	Badanie kliniczne typu przed/po
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Dawka cz. FVIII • Częstość krwawień • Częstość krwawień dostawowych • Farmakokinetyka 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak	
Metoda analizy wyników	Bd	
Utrata pacjentów z badania	0%	
Źródła finansowania	Bd	
Publikacje do badania	<i>Mingot-Castellano 2018 [1]</i>	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka HA • Brak inhibitorów 		
Kryteria wykluczenia		
Bd		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standardowa/spersonalizowana	
Liczebność	36	
Wiek w latach, średnia (zakres)	22 (7-53)	
Płeć, n (%)		
Męska	Bd	
Biała	Bd	

Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Azjatycka	Bd
	Inna	Bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	6 (2-25,5) lat	
Czas trwania HA w latach	Bd	
Stopień ciężkości HA	Ciężka	
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Advate profilaktyka standardowa profilaktyka spersonalizowana (oparta na pomiarach farmakokinetycznych) Przed zastosowanie myPKFiT: Advate w profilaktyce standardowej (podano informację, iż większość pacjentów otrzymywało Advate trzy razy na tydzień), następnie Advate stosowane w profilaktyce spersonalizowanej, opartej na pomiarach farmakokinetycznych (po zastosowaniu myPKFiT).	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	
Kointerwencje	Bd	
Okres obserwacji	12 mies.	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
	<ul style="list-style-type: none"> Dawka cz. FVIII – dopasowana z pomocą urządzenia myPKFiT, wyrażona w jednostkach międzynarodowych. Częstość krwawień w skali roku – uśredniona roczna liczba krwawień na 1 pacjenta zareportowana w okresie terapii. Częstość krwawień dostawowych w skali roku – uśredniona roczna liczba krwawień dostawowych na 1 pacjenta zareportowana w okresie terapii. 	

Tabela 16. Charakterystyka badania *Megias-Vericat 2019*

Badanie		<i>Megias-Vericat 2019</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID	
Ocena wg skali NICE	6/8	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, otwarte, badanie kliniczne
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Brak (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> Dawka cz. FVIII Częstość krwawień Częstość krwawień dostawowych Farmakokinetyka 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Bd	
Metoda analizy wyników	Bd	
Utrata pacjentów z badania	Bd	
Źródła finansowania	Bd	
Publikacje do badania	<i>Megias-Vericat 2019 [5]</i>	

Kryteria włączenia	
<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka lub umiarkowana postać hemofilii A; • Brak inhibitora. 	
Kryteria wykluczenia	
Bd	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standarsowa/profilaktyka spersonalizowana
Liczebność	21
Wiek w latach, mediana (IQR)	33,0 (26,5; 42,5)
Płeć, n (%)	Męska 100%
Stopień ciężkości HA	Ciężka 20/21
	Umiarkowana 1/21
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Advate profilaktyka standardowa profilaktyka spersonalizowana (oparta na pomiarach farmakokinetycznych)
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)
Kointerwencje	Bd
Okres obserwacji	2 lata
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Ilość rFVIII zużyta podczas badania – dopasowana z pomocą urządzenia myPKFiT, wyrażona w jednostkach międzynarodowych.	
Częstość krwawień w skali roku – uśredniona roczna liczba krwawień na 1 pacjenta zareportowana w okresie terapii.	
Częstość krwawień dostawowych w skali roku – uśredniona roczna liczba krwawień dostawowych na 1 pacjenta zareportowana w okresie terapii.	

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 17. Charakterystyka badania AHEAD

Badanie	AHEAD	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID	
Ocena wg skali NICE	8/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Kanada, Kolumbia, Czechy, Dania, Francja, Grecja, Hiszpania, Indie, Irlandia, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Norwegia, Polska, Portugalia, Rosja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy)	
Metodyka	Typ badania	Obserwacyjne, prospektywne
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość krwawień • Liczba krwawień • Skuteczność hemostatyczna • Dawka cz. FVIII • Jakość życia 	

	<ul style="list-style-type: none"> Zdarzenia niepożądane 		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak		
Metoda analizy wyników	Bd		
Utrata pacjentów z badania	27/536 (5%) (informacja o utracie z badania dotyczy całej populacji – profilaktyka, leczenie doraźne, ITI)		
Źródła finansowania	Shire, Baxalta, Novo Nordisk A/S, Pfizer, Octapharma, Bayer, SOBI, LFB, CSL Behring, Biogen Idec, Biotest, Grifols, Swedish Orphan Biovitrum		
Publikacje do badania	Khair 2017, Oldenburg 2018 [7, 9], Oldenburg 2020a [8]		
Kryteria włączenia[^]			
<ul style="list-style-type: none"> Hemofilia A (FVIII <5%) Przepisane wcześniej (przez lekarza) stosowanie FVIII (octocog alfa) 			
Kryteria wykluczenia[^]			
<ul style="list-style-type: none"> Nadwrażliwość na FVIII lub substancje pomocnicze Reakcja alergiczna na białka pochodzenia mysiego lub chomiczego Udział w innym badaniu klinicznym z zastosowaniem badanego leku lub urządzenia (w przeciągu 30 dni przed włączeniem do badania) lub stosowanie innego FVIII lub urządzenia w trakcie trwania badania 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standardowa	Leczenie doraźne	
Liczebność	406	109	
Wiek w latach, średnia (zakres)	14 (0-78)	33 (0-74)	
Grupy wiekowe, n (%)	<2 lat	25 (6,2)	15 (13,8)
	2-12 lat	159 (39,2)	18 (16,5)
	12-18 lat	42 (10,3)	3 (2,8)
	≥18lat	179 (44,1)	73 (67,0)
Płeć, n (%)	Męska	406 (100)	109 (100)
Rasa / pochodzenie etniczne	Bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd		
Czas trwania HA w latach	Bd		
Stopień ciężkości HA, n (%)	ciężka (FVIII<1%)	246 (60,6)	47 (43,1)
	umiarkowanie ciężka (FVIII 1-≤2%)	126 (31,0)	40 (36,7)
	umiarkowana (FVIII 2-≤5%)	32 (7,9)	22 (20,2)
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Advate profilaktyka standardowa w profilaktyce w większości (88%) co 2–3 dni, 1–tygodniowe dawkowanie stosowano u 10%, codzienne u 2%; brak informacji o dawce		
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)		
Kointerwencje	Bd		

Okres obserwacji	Do 6 lat
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
<p>Częstość krwawień – wyrażona w postaci mediany rocznego wskaźnika krwawień (ABR). Liczba krwawień – liczba krwawień raportowanych przez pacjentów w okresie leczenia. Skuteczność hemostatyczna – oceniana przez badacza u pacjentów, którzy otrzymywali profilaktykę przez co najmniej 6 miesięcy w okresie poprzedzających 12 miesięcy. Ocena oparta na podstawie opinii badacza, stanu zdrowia pacjenta, odpowiedzi na leczenie. Wyrażona w skali: wynik doskonały, wynik dobry, wynik średni, wynik słaby. Dawka cz. FVIII – wyrażona w postaci mediany całkowitej konsumpcji czynnika VIII na jednego pacjenta. Jakość życia Zdarzenia niepożądane – liczba zareportowanych zdarzeń niepożądanych przez pacjentów w okresie leczenia.</p>	
^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania	

Tabela 18. Charakterystyka badania ADVATE PASS EU/USA

Badanie		ADVATE PASS EU/USA
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IID
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (Europa oraz Stany Zjednoczone)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> Ocena efektywności hemostatycznej dokonywana przez lekarza za pomocą 4-stopniowej skali Dowolne zdarzenia niepożądane, w tym również ciężkie
Informacja o utracie pacjentów z badania		Tak, przyczyny utraty opisane prawidłowo
Metoda analizy wyników		W odniesieniu do wszystkich pacjentów, którzy otrzymali leczenie
Utrata pacjentów z badania		44 / 521 (8%)
Źródła finansowania		Baxter HealthCare
Publikacje do badania		Oldenburg 2010, Luu 2008 [9,3]
Kryteria włączenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> Pacjenci z umiarkowaną lub ciężką hemofilią typu A (FVIII ≤ 5%) w dowolnym wieku niezależnie od statusu wcześniejszego leczenia (PUP lub PTP) Brak inhibitora na poziomie ≥ 1 BU w momencie kwalifikacji do badania (dotyczy ośrodków z USA) Pacjenci, którzy rozpoczęli terapię ADVATE 		
Kryteria wykluczenia[^]		
Brak danych		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standardowa	Leczenie doraźne
Liczebność	297	224
Grupy wiekowe, n (%)	<12	156 (29,9)
	12-<16	54 (10,4)
	≥16	309 (59,3)

Płeć, n (%)	Męska	518 (99,4)
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	473 (90,8)
	Czarna	17 (3,3)
	Azjatycka	8 (1,5)
	Inna	19 (3,6)
Wiek w chwili zdiagnozowania HA		Bd
Czas trwania HA w latach		Bd
Stopień ciężkości HA	Ciężka	366 (70,2)
	Umiarkowanie ciężka	86 (16,5)
	Umiarkowana	60 (11,5)
	Łagodna	9 (1,7)
Wcześniejsze leczenie FVIII, n (%)	PTP (>50 ED)	88
	MTP (3-50 ED)	3
	PUP (0-3 ED)	2
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Advate: średnia dawka 29,1 IU/kg, średnia liczba infuzji/ tydz.: 2,8	Advate, brak szczegółów
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	
Kointerwencje	Brak danych	
Okres obserwacji	12 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Ocena efektywności hemostatycznej dokonywana przez lekarza za pomocą 4-stopniowej skali – skuteczność profilaktyki i leczenia krwawień oceniana była przez lekarza prowadzącego leczenie dla każdego okresu między wizytami klinicznymi na podstawie przeglądu dziennika pacjenta, dokumentacji klinicznej, stanu zdrowia i wcześniejszych doświadczeń z innymi terapiami. Ocena opierała się na skali: doskonały wynik, dobry wynik, średni wynik, słaby wynik lub, w rejestrze amerykańskim, na skali: doskonały wynik, dobry wynik, średni wynik, brak wyniku. Przedstawiono liczebności grup pacjentów z oceną dobrą lub doskonałą oraz procenty jakie stanowią one w grupie wszystkich pacjentów.		
Dowolne zdarzenia niepożądane, w tym również ciężkie – wszystkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły podczas terapii były rejestrowane i oceniane pod kątem ich wagi, związku z leczeniem (niepowiązane, ewentualnie powiązane lub prawdopodobnie powiązane) oraz ciężkości (łagodne, umiarkowane lub ciężkie).		

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 19. Charakterystyka badania Den Uijl 2009

Badanie		Den Uijl 2009
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IID
Ocena wg skali NICE		7/8
Liczba ośrodków		Jednoośrodkowe (Holandia)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie nierandomizowane bez grupy kontrolnej
	Randomizacja	Brak
	Zaślepienie	Nie podano

Hipoteza badawcza	Nie podano		
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba krwawień • Liczba krwawień odstawowych • Zdarzenia niepożądane • Ciężkie zdarzenia niepożądane • Zmiana masy ciała 		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Brak		
Metoda analizy wyników	Bd		
Utrata pacjentów z badania	Bd		
Źródła finansowania	Bd		
Publikacje do badania	Den Uijl 2009 [1]		
Kryteria włączenia			
Brak danych			
Kryteria wykluczenia			
Brak danych			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standardowa	Leczenie doraźne	
Liczebność	54	28	
Wiek w latach, średnia (zakres)	21 (12-39)	39 (19-59)	
Płeć, n (%) Męska	Bd		
Rasa / pochodzenie etniczne	Bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd		
Czas trwania HA w latach	Bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka	53 (98)	18 (64)
	Umiarkowana	1 (2)	9 (32)
	Łagodna	0 (0)	1 (4)
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Advate: średnio 41 (35-54) IU/kg-1/tydzień	Advate: 20-40 IU kg-1	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)		
Kointerwencje	Bd		
Okres obserwacji	Co najmniej 1 rok (mediana: 5 lat, rozstęp międzykwartyłowy: 3-6 lat)		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Liczba krwawień – liczba krwawień raportowana w dziennikach pacjenta przez pacjentów. Lekarz wprowadzał liczbę zarejestrowanych krwawień wymagających leczenia do elektronicznej bazy danych podczas każdej wizyty kontrolnej (w odstępach od 3 do 12 miesięcy).			
Liczba krwawień odstawowych - roczna liczba krwawień ze stawów w czasie stosowania interwencji.			
Zdarzenia niepożądane – niepożądane reakcje zgłaszane przez pacjentów.			
Ciężkie zdarzenia niepożądane – ciężkie niepożądane reakcje zgłaszane przez pacjentów.			
Zmiana masy ciała – zmiana masy ciała w czasie terapii (mediana 1 rok).			

Tabela 20. Charakterystyka badania *Tarantino 2004*

Badanie	<i>Tarantino 2004</i>	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	Część I – II A, część II – II d	
Ocena wg Cochrane (część I)	Ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niejasne
	Ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	Ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu / badaczy)	Niejasne
	Ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	Ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niejasne
	Ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niejasne
	Ryzyko innych błędów	Niejasne
Ocena wg skali NICE (część II)	8/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (USA, Kanada, Japonia, UE)	
Metodyka	Typ badania	Randomizowane badanie kliniczne (część I), prospektywne badanie nieobserwacyjne (część II)
	Randomizacja	Nie podano
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Wykazanie biorównoważności preparatów Advate i Recombinate oraz zaprezentowanie skuteczności i profilu bezpieczeństwa preparatu Advate
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba krwawień • Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia • Zdarzenia niepożądane • Średnia liczba krwotoków występujących u pacjenta (w skali roku) • Efektywność hemostatyczna 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Brak	
Metoda analizy wyników	Bd	
Utrata pacjentów z badania	Bd	
Źródła finansowania	Baxter Healthcare Corporation	
Publikacje do badania	<i>Tarantino 2004</i> [11]	
Kryteria włączenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Poziom czynnika VIII mniejszy lub równy 2% normy • Wcześniejsze leczenie trwające minimum 150 dni (ED) • Wiek minimum 10 lat • Masa ciała powyżej 35 kg • Osoby z HIV-1, jeśli poziom ich limfocytów CD4+ był większy lub równy 400 mm, zmierzony w dwóch kolejnych badaniach na ponad 12 miesięcy wcześniej przed zakwalifikowaniem do badania 		
Kryteria wykluczenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na RECOMBINATE (R-FVIII) • Trwające lub planowane leczenie preparatami immunomodulacyjnymi • Chroniczna choroba wątroby • Obecność inhibitora czynnika VIII (przy randomizacji) • Wystąpienie inhibitora w przeszłości o stężeniu większym niż 1 BU (jednostka Bethesda) 		

Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standardowa	
Liczebność	111 (analizowano jednak 108 pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 infuzję)	
Wiek w latach, średnia (zakres)	18 (10-65)	
Płeć, n (%)	Męska Bd	
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	103 (93)
	Czarna	7 (6)
	Azjatycka	1 (1)
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd	
Czas trwania HA w latach	Bd	
Stopień ciężkości HA	Ciężka, umiarkowanie ciężka	
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Recombinante: średnia dawka 50 IU/kg -1 Advate: 3 razy na tydzień lub co drugi dzień dawka: 25-40 IU/kg masy ciała W szczególnych przypadkach podawano dawkę większą niż 40 IU/kg (np. zwiększona aktywność fizyczna)	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	
Kointerwencje	Bd	
Okres obserwacji	72 godziny (część I), 75 dni (część II)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Liczba krwawień – krwawienia (spontaniczne lub związane z urazami) raportowane przez pacjentów. Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia – liczba pacjentów, którzy zaraportowali wystąpienie epizodów krwawień. Zdarzenia niepożądane – zdarzenia niepożądane występujące w czasie stosowania interwencji, raportowane przez pacjentów, a następnie badane w celu ustalenia faktycznego związku z interwencją przez specjalistę. Efektywność hemostatyczna – efektywność hemostatyczna dla leczenia epizodów krwawień oceniana była w nawiązaniu do liczby potrzebnych infuzji (1, 2, 3 lub ≥4) oraz do oceny skuteczności leczenia przez lekarza w następującej skali: doskonała, dobra, średnia, brak.		

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 21. Charakterystyka badania *Valentino 2012*

Badanie	<i>Valentino 2012</i>	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	Faza I – II C, faza II – II A	
Ocena wg Cochrane	Ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niskie
	Ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niskie
	Ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu / badaczy)	Niejasne
	Ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	Ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie

	Ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie	
	Ryzyko innych błędów	Niskie	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe		
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie ukierunkowane na ocenę efektywności terapii doraźnej (I faza bez grupy kontrolnej) oraz porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dwóch form profilaktyki (II faza randomizowana)	
	Randomizacja	I faza – nie, II faza – tak	
	Zaślepienie	Brak (<i>open-label</i>)	
	Hipoteza badawcza	Nie podano	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Roczna częstość krwawień • Liczba krwawień • Skuteczność hemostatyczna • Zdarzenia niepożądane 		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przyczyny opisane prawidłowo		
Metoda analizy wyników	ITT – pacjenci, którzy odbyli min. 1 wizytę w ramach badania; PP – pacjenci, którzy otrzymali > 90% przewidywanej liczby wlewów i nie odnotowano większych odchyłeń od protokołu.		
Utrata pacjentów z badania	Faza randomizacji: profilaktyka standardowa 2/32 (6%), profilaktyka zmodyfikowana 11/34 (32%)		
Źródła finansowania	Bd		
Publikacje do badania	Valentino 2012 [12]		
Kryteria włączenia[^]			
<ul style="list-style-type: none"> • Hemofilia typu A w stopniu ciężkim lub umiarkowanie ciężkim (FVIII\leq2% <i>at baseline</i>) • \geq 150 ED na czynniki FVIII • Wiek 7-65 r.ż • Stosowanie terapii doraźnej \geq 12 mies. przed włączeniem do badania • \geq 8 epizodów krwawień dostawowych w przeciągu 12 miesięcy poprzedzających badanie 			
Kryteria wykluczenia[^]			
<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na koncentraty czynnika VIII oraz (w tym białka pochodzenia zwierzęcego) • Miano inhibitora \geq0,6 BU w wywiadzie oraz \geq0,4 w momencie screeningu • Inna wrodzona lub nabyta skaza krwotoczna • Stosowanie leków immunomodulujących na 60 dni przed rozpoczęciem badania • Wcześniejsze stosowanie Advate w ramach innych badań klinicznych lub udział w jakimkolwiek innym badaniu na 30 dni przed rozpoczęciem rekrutacji • Choroba współistniejąca wymagająca poważnych zabiegów chirurgicznych 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Leczenie doraźne (etap I)	Profilaktyka standardowa (etap II)	Profilaktyka spersonalizowana (etap II)
Liczebność	66	32	34
Wiek w latach, średnia (zakres)	27,5 (7-59)	31,5 (10-55)	24,5 (7-59)
Płeć, n (%)	Męska	66 (100)	32 (100)
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	58 (87,9)	30 (93,8)
	Latynoska	3 (4,5)	0
	Czarna	3 (4,5)	2 (6,3)
	Azjatycka	1 (1,5)	0
	Inna	1 (1,5)	0

Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd			
Czas trwania HA w latach	Bd			
Stopień ciężkości HA	Ciężka	30 (93,8)	28 (82,4)	58 (87,9)
	Umiarkowanie ciężka	2 (6,3)	6 (17,6)	8 (12,1)
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak			
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	Advate: brak szczegółów	Advate: 20-40 IU/kg co 48±6 godz.	Advate: 20-80 IU/kg co 72±6 godz.	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)			
Kointerwencje	Bd			
Okres obserwacji	18 miesięcy, w tym 6 miesięcy w fazie I oraz 12 miesięcy w fazie II			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				
<p>Roczna częstość krwawień – mediana liczby krwawień zgłaszanych przez pacjentów w ciągu roku.</p> <p>Liczba krwawień – liczba krwawień zaraportowanych przez pacjentów w dzienniczkach pacjenta, a następnie zweryfikowanych i sklasyfikowanych przez badacza.</p> <p>Skuteczność hemostatyczna – skuteczność hemostatyczna została oceniona na podstawie liczby infuzji potrzebnych do leczenia każdego epizodu krwawienia oraz oceny pacjenta w czterostopniowej skali (doskonała, dobra, średnia, brak). Opisano odsetek krwotoków wg liczby wlewów użytych do leczenia oraz wg oceny reakcji na leczenie.</p> <p>Zdarzenia niepożądane – zdarzenia niepożądane zgłoszone przez pacjentów, odnotowane w dzienniczku pacjenta i zweryfikowane przez badacza.</p>				

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 22. Charakterystyka badania Negrier 2008

Badanie		Negrier 2008
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID	
Ocena wg skali NICE	8/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Francja)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, nierandomizowane, bez grupy kontrolnej
	Randomizacja	Nie
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Odsetek zabiegów z okołozabiegową oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą / dobrą • Odsetek zabiegów z pozabiegową oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą / dobrą • Odsetek zabiegów z oceną skuteczności hemostatycznej podczas usuwania drenu z rany doskonałą / dobrą • Poziom utraty krwi w trakcie zabiegu • Odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą / dobrą • Odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostatycznej dostateczną • Odsetek krwawień pooperacyjnych, w których stwierdzono brak efektu leczenia 	

	<ul style="list-style-type: none"> • Działania niepożądane • Ciężkie działania niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak
Metoda analizy wyników	Bd
Utrata pacjentów z badania	13%
Źródła finansowania	Bd
Publikacje do badania	Negrier 2008 [6]
Kryteria włączenia[^]	
<ul style="list-style-type: none"> • Wiek co najmniej 5 lat • Hemofilia A z poziomem czynnika VIII \leq 2% wartości prawidłowej • Co najmniej 150 dni ekspozycji na FVIII • Wymagane zastosowanie procedury chirurgicznej lub stomatologicznej 	
Kryteria wykluczenia[^]	
<ul style="list-style-type: none"> • Nadwrażliwość na Recombinate • Zaburzenia hemostazy niezwiązane z hemofilią A • Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym • Obecność oznaczalnego poziomu inhibitora dla czynnika VIII w trakcie włączenia do badania • Poziom inhibitora dla czynnika VIII większy niż 1 jednostka Bethesdy w wywiadzie 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka okołozabiegowa
Liczebność	59
Wiek w latach	3 pacjentów (5,1%) w wieku 2-12 lat, 6 pacjentów (10,2%) w wieku 12-16 lat, 50 pacjentów (84,7%) w wieku powyżej 16 lat
Płeć, n (%)	Męska 59 (100)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Biała 55 (93,2)
	Czarna 3 (5,1)
	Azjatycka 1 (1,7)
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd
Czas trwania HA w latach	Bd
Stopień ciężkości HA	Bd
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Advate; bolus (dawka przed zabiegiem zwiększająca osoczowy poziom FVII do 60-100% dla procedur dentystrycznych i do 80-120% dla pozostałych procedur) lub ciągły wlew w pompie z szybkością \geq 0,4 ml/h (wlew początkowy 4 IU/kg/h u chorych powyżej 12 roku życia i 5 IU/kg/h u chorych w wieku 5-12 lat); po dużych zabiegach infuzja Advate utrzymywana do 6 tygodni po zabiegu, a w przypadku pozostałych procedur – do 2 tygodni po zabiegu; dawka: 822-910 IU/kg
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)
Kointerwencje	Toczenie KKCz, FFP, leczenie antyfibrynolityczne
Okres obserwacji	12 miesięcy
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Odsetek zabiegów z okołozabiegową oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą / dobrą – ocena dokonywana przez lekarza w wypadku leczenia szpitalnego lub pacjenta w przypadku leczenia domowego.	

Odsetek zabiegów z pozabiegową oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą / dobrą – ocena dokonywana przez lekarza w wypadku leczenia szpitalnego lub pacjenta w przypadku leczenia domowego.
 Odsetek zabiegów z oceną skuteczności hemostatycznej podczas usuwania drenu z rany doskonałą / dobrą – ocena dokonywana przez lekarza w wypadku leczenia szpitalnego lub pacjenta w przypadku leczenia domowego.
 Poziom utraty krwi w trakcie zabiegu – ocena dokonywana w odniesieniu do przewidywanej utraty krwi w czasie mniejszych zabiegów (poniżej 500 ml) i większych zabiegów (powyżej 500 ml).
 Odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostatycznej doskonałą / dobrą – ocena dokonywana przez lekarza w wypadku leczenia szpitalnego lub pacjenta w przypadku leczenia domowego.
 Odsetek krwawień pooperacyjnych z oceną skuteczności hemostatycznej dostateczną – ocena dokonywana przez lekarza w wypadku leczenia szpitalnego lub pacjenta w przypadku leczenia domowego.
 Odsetek krwawień pooperacyjnych, w których stwierdzono brak efektu leczenia – ocena dokonywana przez lekarza w wypadku leczenia szpitalnego lub pacjenta w przypadku leczenia domowego.
 Działania niepożądane – wyrażone ich liczbą.
 Ciężkie działania niepożądane – wyrażone ich liczbą.

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 23. Charakterystyka badania Zhang 2011

Badanie		Zhang 2011
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IID
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (Chiny)
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Liczba infuzji i dawek leku oraz przyczyna podania • Miejsce wystąpienia krwawienia • Ocena odpowiedzi na leczenie • Ocena prawidłowego odzysku FVIII • Działania niepożądane • Ciężkie działania niepożądane
Informacja o utracie pacjentów z badania		Tak, nie opisano przyczyn utraty z badania
Metoda analizy wyników		Analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku
Utrata pacjentów z badania		4 / 58 (7%)
Źródła finansowania		Bayer HealthCare, Young fund of Peking Union Medical College, Tianjin Municipal Science and Technology Commission
Publikacje do badania		Zhang 2011 [14]
Kryteria włączenia[^]		
		<ul style="list-style-type: none"> • Wiek od 6 do 65 lat • Hemofilia typu A • Leczenie czynnikami VIII w wywiadzie • Wszyscy pacjenci z hemofilią typu A z nagłym epizodem krwawienia wymagającym podania FVIII
Kryteria wykluczenia		
Bd		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr		Leczenie doraźne

Liczebność		58
Wiek w latach, średnia (SD)		24 (11,7)
Płeć		Bd
Rasa / pochodzenie etniczne		Bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA		Bd
Czas trwania HA w latach		Bd
Stopień ciężkości HA, n (%)	Ciężka	8 (13,8)
	Umiarkowana	45 (77,6)
	Łagodna	5 (8,6)
Wcześniejsze leczenie FVIII		Tak
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Advate; wymagana dawka obliczana była na podstawie wzoru: masa ciała [kg] * pożądany wzrost poziomu FVIII [IU/dL lub % prawidłowego poziomu] * 0,5 [IU/kg / IU/dL]	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	
Kointerwencje	Bd	
Okres obserwacji	6 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Liczba infuzji i dawek leku oraz przyczyna podania – informacje rejestrowane dla każdego epizodu krwawienia u pacjentów objętych badaniem.		
Miejsce wystąpienia krwawienia – informacja rejestrowana dla każdego epizodu krwawienia u pacjentów objętych badaniem.		
Ocena odpowiedzi na leczenie – skuteczność hemostatyczna oceniana przez lekarza w skali „doskonała” (gdy krwawienie ustąpiło, a żądany poziom FVIII utrzymywał się po 15, 30 i/lub 60 minutach od infuzji), „poprawna” (złagodzenie krwawienia), „nieefektywna” (brak poprawy lub pogorszenie objawów), „niemożliwa do oceny” (w przypadku braku dostatecznych informacji).		
Ocena prawidłowego odzysku FVIII – na podstawie pomiarów poziomu plazmatycznego FVIII przed infuzją oraz po 15, 30 i 60 minutach po niej.		
Działania niepożądane – monitorowane po każdej infuzji interwencji i wyrażone ich liczbą ogółem.		
Ciężkie działania niepożądane – monitorowane po każdej infuzji interwencji i wyrażone ich liczbą ogółem. Ciężkie działania niepożądane zdefiniowano jako działania niepożądane prowadzące do śmierci, stanu zagrożenia życia, hospitalizacji lub przedłużenia trwającej hospitalizacji, stałego lub znaczącego pogorszenia sprawności.		

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia pacjentów z badania

Tabela 24. Charakterystyka badania Takedani 2010

Badanie	Takedani 2010	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II D	
Ocena wg skali NICE	7/8	
Liczba ośrodków	Jednoośrodkowe (Japonia)	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, nierandomizowane
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano

Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • utrata krwi podczas zabiegu • dawka cz. FVIII • zdarzenia niepożądane 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Bd	
Metoda analizy wyników	Bd	
Utrata pacjentów z badania	Bd	
Źródła finansowania	Bd	
Publikacje do badania	Takedani 2010 [10]	
Kryteria włączenia		
	<ul style="list-style-type: none"> • Bd 	
Kryteria wykluczenia		
	<ul style="list-style-type: none"> • Bd 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Advate	Kogenate Bayer
Liczebność	17*	
Wiek w latach, średnia (SD)	44,3 (7,5)	39,7 (12,9)
Płeć, n (%)	Męska	Bd
Rasa / pochodzenie etniczne	Bd	
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd	
Czas trwania HA w latach	Bd	
Stopień ciężkości HA	Bd	
Wcześniejsze leczenie FVIII	Bd	
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Bolus koncentratu fVIII (Advate, Kogenate Bayer lub Cross Eight) podany 3-60 min przed rozpoczęciem zabiegu. Dawkę obliczano w odniesieniu do utrzymania fVIII na poziomie 80-100%. Podczas zabiegu stosowano infuzję ciągłą.	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	
Kointerwencje	Bd	
Okres obserwacji	Przed- i okołoperacyjnie (7 dni)	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
	Utrata krwi podczas zabiegu – rzeczywista utrata krwi w stosunku do przewidywanej, w zależności od rodzaju zabiegu	
	Zdarzenie niepożądane – liczba zdarzeń niepożądanych u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę czynnika	

* wykonano 28 zabiegów chirurgicznych, w trakcie których przy 7 stosowano Kogenate Bayer, a przy 9 Advate

Tabela 25. Charakterystyka badania Zhao 2021

Badanie	Zhao 2021
Charakterystyka badania	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II D
Ocena wg skali NICE	8/8

Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (11), Chiny	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie eksperymentane, fazy IV
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie zastosowano (badanie typu <i>open-label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność hemostatyczna; • częstość krwawień ogółem, dostawowych, spontanicznych, pourazowych, target joint • liczba krwawień (w tym ogółem i innych); • liczba pacjentów z krwawieniami; • dawka cz. FVIII • dawka cz. VIII potrzebna do opanowania krwawienia; • zdarzenia niepożądane • jakość życia SF-36 ver.2, • jakość życia wg. CHO-KLAT 2,0 • ocena bólu wg skali VAS. 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	TAK	
Metoda analizy wyników	PPAS zdefiniowano jako wszyscy pacjenci, który ukończyli 6 miesięcy badania ± 2 tygodnie (bez względu na cel stosowania cz. VIII), z co najmniej 80% compliance zarówno w stosunku do dawki jak i częstości podania w ramieniu SAS zdefiniowano jako wszyscy chorzy, którzy otrzymali co najmniej jedną infuzję cz. VIII.	
Utrata pacjentów z badania	16/72 (22,2%)	
Źródła finansowania	Baxalta US Inc, a Takeda company, Baxalta Innovations GmbH	
Numer NCT	NCT02170402	
Publikacje do badania	Zhao 2021 [15]	
Kryteria włączenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Płeć męska (brak kryterium wieku) z umiarkowanie ciężką lub ciężką ($\leq 2\%$) postacią wrodzonego niedoboru czynnika FVIII (hemofilia typu A) wcześniej przyjmujący leczenie doraźne przez okres co najmniej 50 EDs • Brak inhibitora (definiowana jako co najmniej 0,6 Bethesda BU/ml); • Brak inhibitora w historii choroby; • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 		
Kryteria wykluczenia		
<ul style="list-style-type: none"> • Konieczność przeprowadzenia zabiegów chirurgicznych oraz dentystrycznych. 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parametr	Advate	
	Profilaktyka standardowa	
Liczebność	72	
Wiek w latach, mediana (zakres)	12 (1,0-50,0)	
< 6 lat, n (%)	18 (25,0)	
6-12 lat, n (%)	20 (27,8)	
≥ 12 lat, n (%)	34 (47,2)	
Epizody krwawienia w okresie ostatnich 6 miesięcy przed włączeniem do badania		
n (%) pacjentów		

mediana (zakres)	69 (95,8)
średnia (SD)	18,0 (0-50,0)
liczba „target joints”	18,4 (12,5)
1-2, n (%)	15 (20,8)
Co najmniej 3, n (%)	40 (55,6)
	17 (23,6)
Rodzaj wcześniejszego leczenia, n (%)	
Leczenia na żądanie, n (%)	71 (98,6)
Profilaktyka krwawień	1 (1,4)
51-150 i ekspozycji na cz. VIII	43 (59,7)
> 150 dni ekspozycji na cz. VIII	29 (40,3)
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	Dawkowanie od 20 do 40 IU/kg m.c co drugi dzień.
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)
Kointerwencje	-
Okres obserwacji	6 m-cy
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
<ul style="list-style-type: none"> • skuteczność hemostatyczna; • częstość krwawień ogółem, dostawowych, spontanicznych, pourazowych, target joint • liczba krwawień (w tym ogółem i innych); • liczba pacjentów z krwawieniami; • dawka cz. FVIII • dawka cz. VIII potrzebna do opanowania krwawienia; • zdarzenia niepożądane; • jakość życia SF-36 ver.2, • jakość życia wg. CHO-KLAT 2,0 	
Ocena bólu wg skali VAS.	

* wykonano 28 zabiegów chirurgicznych, w trakcie których przy 7 stosowano Kogenate Bayer, a przy 9 Advate

Tabela 26. Charakterystyka badania Nemes 2008

Badanie	Nemes 2008	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	Część I – II A, część II – IID	
Ocena wg Cochrane (część I)	Ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niejasne
	Ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	Ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu / badaczy)	Niejasne
	Ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	Ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	Ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	Ryzyko innych błędów	Niskie
Ocena wg skali NICE (część II)	7/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Austria, Bułgaria, Czechy, Niemcy, Polska, Węgry)	

Metodyka	Typ badania	Część I – badanie randomizowane Część II – badanie obserwacyjne bez grupy kontrolnej	
	Randomizacja	Część I – tak Część II – nie podano	
	Zaślepienie	Nie podano	
	Hipoteza badawcza	Nie podano	
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Liczba krwawień • Ocena skuteczności hemostatycznej • Liczba infuzji • Zdarzenia niepożądane 		
Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak		
Metoda analizy wyników	Profilaktyka: analizowano wszystkich pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku		
Utrata pacjentów z badania	0%		
Źródła finansowania	Bd		
Publikacje do badania	Nemes 2008 [31]		
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka hemofilia typu A 			
Kryteria wykluczenia			
Bd			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standardowa (wtórna)		Leczenie doraźne
Liczebność	56		
Wiek w latach, mediana (zakres)	21 (12-63)		
Płeć, n (%)	Męska	56 (100)	
Rasa / pochodzenie etniczne	Bd		
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd		
Czas trwania HA w latach	Bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Immunate S/D: 20-40 IU/kg (dawka modyfikowana wg uznania badacza)	Immunate S/D: dawka wg uznania badacza	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)		
Kointerwencje	Bd		
Okres obserwacji	27 (+1) tygodni lub 50 dni ekspozycji na interwencję		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Liczba krwawień – liczba epizodów krwawień zgłoszonych przez pacjentów w okresie terapii.			
Ocena skuteczności hemostatycznej – ocena badacza w skali „doskonała”, „dobra”, „średnia”, „brak”.			
Liczba infuzji – liczba infuzji wymaganych do leczenia epizodów krwawień.			
Zdarzenia niepożądane – liczba zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez pacjentów w okresie terapii i liczba pacjentów, u których zdarzenia niepożądane wystąpiły. Zdarzenia niepożądane zostały sklasyfikowane jako poważne lub niepoważne.			

Tabela 27. Charakterystyka badania *GUARDIAN 1*

Badanie		<i>GUARDIAN 1</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II D
Ocena wg skali NICE		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (Brazylia, Chorwacja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Malezja, Niemcy, Rosja, Serbia, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania, Włochy)
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie otwarte fazy III bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne)
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenia niepożądane • Częstość krwawień • Liczba krwawień • Jakość życia
Informacja o utracie pacjentów z badania		Tak
Metoda analizy wyników		ITT
Utrata pacjentów z badania		4 / 150 (3%)
Źródła finansowania		Novo Nordisk A/S
Publikacje do badania		<i>Lentz 2013, Ozelo 2015 [17,20]</i> Publikacja dotycząca zabiegów operacyjnych: <i>Santiagostino2014 [22]</i> <i>QoL: Santiagostino2014 [23]</i>
Kryteria włączenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka hemofilia A • Mężczyźni w wieku 12-65 lat • Uprzednie leczenie HA (>150 ED z zastosowaniem jakiegokolwiek preparatu FVIII) • Brak inhibitora FVIII (obecnie lub w wywiadzie) 		
Kryteria wykluczenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie (obecnie lub w wywiadzie) inhibitora • Zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych • Niedobory odpornościowe (stężenie limfocytów CD4+ poniżej 200 μL^{-1}) 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji/parameter		Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne
Liczebność		150
Wiek w latach, średnia (SD)		25 (12–60)
Płeć, n (%)	Męska	150 (100)
Rasa / pochodzenie etniczne		Bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA		Bd
Czas trwania HA w latach		Bd
Stopień ciężkości HA		Ciężka

Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	NovoEight: w ramach profilaktyki w dawce 25-50 IU/kg stosowany co 2 dni lub w dawce 25-60 IU/kg stosowany trzy razy tygodniowo; leczenie doraźne krwawień wg zaleceń lekarza
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)
Kointerwencje	Bd
Okres obserwacji	6 miesięcy
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Zdarzenia niepożądane – liczba zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez pacjentów w czasie terapii. Częstość krwawień – wyrażona rocznym wskaźnikiem krwawień (ABR). Liczba krwawień – liczba epizodów krwawień (łagodnych i poważnych), które zostały zgłoszone przez pacjentów. Jakość życia – wyrażona za pomocą instrumentu EQ-5D-3L.	

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 28. Charakterystyka badania *GUARDIAN-2*

Badanie	<i>GUARDIAN2 (przedłużenie badania GUARDIAN 3 i GUARDIAN1)</i>	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II D	
Ocena wg skali NICE (część II)	8/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Brazylia, Chorwacja, Hiszpania, Izrael, Japonia, Litwa, Łotwa, Macedonia, Malezja, Niemcy, Polska, Rosja, Serbia, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Tajwan, Turcja, Wielka Brytania)	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne badanie fazy IIIb w bez grupy kontrolnej (badanie jednoramienne)
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Brak (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość krwawień • Liczba krwawień • Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia • Dawka cz. FVIII • Zdarzenia niepożądane • Farmakokinetyka 	
Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak	
Metoda analizy wyników	ITT	
Utrata pacjentów z badania	4 / 150 (3%)	
Źródła finansowania	Novo Nordisk A/S	
Publikacje do badania	<i>Ozelo 2015, Lentz 2016, Lentz 2018 [21,17,19]</i> Publikacja dotycząca zabiegów operacyjnych: <i>Santiagostino2014 [22]</i> <i>QoL: Santiagostino2014 [23]</i>	
Kryteria włączenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Zakończony udział w badaniu GUARDIAN3 lub GUARDIAN1 • Kryteria włączenia badania GUARDIAN3 lub GUARDIAN1: <ol style="list-style-type: none"> a. Ciężka hemofilia A b. Mężczyźni w wieku 0-11 lat (GUARDIAN3) lub 12-65 lat (GUARDIAN1) c. Uprzednie leczenie hemofilii A (>50 ED z zastosowaniem jakiegokolwiek preparatu FVIII) d. Brak inhibitora 		

Kryteria wykluczenia [^]	
<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie (obecnie lub w przeszłości) inhibitora • Zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych • Niedobory odpornościowe (stężenie limfocytów CD4+ poniżej 200 μL^{-1}) 	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji/parameter	Profilaktyka standardowa/leczenie doraźne
Liczebność	199 ogółem, z czego 12-17 lat – 23 ≥ 18 lat – 121
Wiek w latach, mediana (zakres)	Brak danych
Płeć, n (%)	Męska
	12-17 lat – 23 (100) ≥ 18 lat – 121 (100)
Rasa / pochodzenie etniczne	Bd
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd
Czas trwania HA w latach	Bd
Stopień ciężkości HA	Ciężka
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak
Charakterystyka interwencji	
Dawkowanie	NovoEight: w ramach profilaktyki w dawce 25-50 IU/kg stosowany co 2 dni lub w dawce 25-60 IU/kg stosowany trzy razy tygodniowo; leczenie doraźne krwawień wg zaleceń lekarza
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)
Kointerwencje	Bd
Okres obserwacji, średnia	361,6 ED
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
<p>Częstość krwawień – wyrażona rocznym wskaźnikiem krwawień (ABR). Liczba krwawień – liczba krwawień raportowanych przez pacjentów w czasie badania. Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia Dawka cz. FVIII – uśrednione zużycie preparatu na 1 pacjenta. Zdarzenia niepożądane – liczba zdarzeń niepożądanych zgłoszonych przez pacjentów, liczba pacjentów, którzy zdarzenia niepożądane raportowali.</p>	

[^]podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 29. Charakterystyka badania **GUARDIAN 7**

Badanie		GUARDIAN 7
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IID
Ocena wg narzędzia NICE		8/8 pkt
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (10), Chiny
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie jednoramiennie 3 fazy, otwarte
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie, badanie przeprowadzone jako otwarte (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie nRCT)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<i>I-rzędowe</i> : hemostatyczny wpływ turoktokogu alfa w leczeniu epizodów krwawienia podczas głównej fazy	

	<p><i>II-rzędowe</i>: efekt hemostatyczny, roczny wskaźnik krwawień (ABR), częstość występowania przeciwciał hamujących przeciwko czynnikowi VIII ($\geq 0,6$ BU) i częstość zdarzeń niepożądanych (AE)</p> <p>Punkty końcowe obejmowały przyrostowy odzysk (IR) FVIII, pole pod krzywą (AUC), okres półtrwania ($t_{1/2}$), klirens (CL) i najwyższa zmierzona aktywność czynnika VIII (C_{max}). Wyniki zgłaszane przez pacjentów obejmowały zmianę całkowitych wyników dla parametrów jakości życia związanej ze stanem zdrowia (HRQoL). Dane HRQoL dotyczące choroby i wieku zebrano za pomocą kwestionariuszy HAEM-A-QOL (dorośli) i HAEMO-QOL (dzieci / młodzież i ich rodzice).</p>					
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.					
Analiza ITT	<p>Nie dotyczy, w badaniu zastosowano następujące typy analiz:</p> <p>FAS (<i>full analysis set</i>): chorzy przydzieleni do danego ramienia badania</p> <p>PPAS (<i>per protocol analysis set</i>): chorzy przydzieleni do danego ramienia badania, którzy faktycznie otrzymywali przypisaną im dawkę leku przez cały okres trwania badania oraz spełnili wymagania dotyczące <i>compliance</i></p> <p>SAS (<i>safety analysis set</i>): chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku Turoctocog Alfa (dotyczy analizy bezpieczeństwa)</p>					
Utrata pacjentów z badania	6/68 (8,82%)					
Źródła finansowania	Novo Nordisk A/S (Bagsværd, Dania)					
Inne akronimy badania	NCT02938585					
Publikacje do badania	Wu 2020 [24]					
Kryteria włączenia						
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci płci męskiej z ciężką wrodzoną hemofilią A, • Ekspozycja na uprzednio stosowany czynnik FVIII wynosząca co najmniej 50 dla pacjentów poniżej 12 roku życia, • Ekspozycja na uprzednio stosowany czynnik FVIII wynosząca co najmniej 100 dla pacjentów powyżej 12 roku życia, • Osoby pochodzenia azjatyckiego oraz zamieszkujące terytorium Chin, 						
Kryteria wykluczenia						
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze znaną historią lub obecnością inhibitora ($\geq 0,6$ jednostek Bethesda [BU]), • Pacjenci z obniżoną odpornością (liczba limfocytów T CD4 + ≤ 200 μl), • Inna niż wrodzona postać hemofilii A, 						
Charakterystyka wyjściowa pacjentów						
Cecha populacji/parameter	Małe dzieci (0-6 lat)	Duże dzieci (6 - <12 lat)	Nastolatki (12- <18 lat)	Dorośli (≥ 18 lat)	Razem	
Liczebność	9	33	11	15	68	
Średni wiek, odchylenie standardowe	4.00 (1.12)	8.70 (1.91)	14.55 (1.92)	31.00 (11.20)	13.94 (10.99)	
Masa ciała (kg), mediana (min; max)	16.4 (15.0;21.3)	28.5 (16.5; 55.0)	50.0 (26.5; 65.1)	62.0 (41.5;79.8)	39.0 (15.0;79.8)	
Profilaktyka w ostatnim roku – częstość dawkowania	N (%)	8 (100)	19 (100)	5 (100)	8 (100)	40 (100)
	Raz dziennie, n (%)	-	2 (10.5)	-	-	2 (5.0)
	Co dwa dni, n (%)	1 (12.5)	2 (10.5)	-	2 (25.0)	5 (12.5)
	Trzy razy w tygodniu, n (%)	2 (25.0)	5 (26.3)	-	-	7 (17.5)
	Co trzy dni, n (%)	1 (12.5)	2 (10.5)	-	4 (50.0)	7 (17.5)
	Dwa razy w tygodniu, n (%)	6 (75.0)	8 (42.1)	1 (20.0)	2 (25.0)	17 (42.5)

	Co cztery dni, n (%)	-	-	1 (20.0)	-	1. (2.5)
	Raz w tygodniu, n (%)	2 (25.0)	5 (26.3)	2 (40.0)	-	9 (22.5)
	NA, n (%)	-	2 (10.5)	1 (20.0)	-	3 (7.5)
ABR (ang. annualized bleeding rate) częstość występowania krwawień w ostatnim roku w profilaktyce	N	8	19	5	8	40
	Średnia (odchylenie standardowe -SD)	7.67 (6.30)	25.76 (39.20)	33.33 (40.66)	33.19 (27.93)	24.57 (33.32)
	Mediana (min; max)	6.55 (0.00; 19;64)	9.98 (0.00; 156)	12.00 (0.00; 83.01)	30.86 (0.00; 82.32)	10.85 (0.00; 156)
ABR (ang. annualized bleeding rate) częstość występowania krwawień w ostatnim roku w leczeniu doraźnym	N	3	16	6	7	32
	Średnia (odchylenie standardowe -SD)	44.15 (65.86)	45.59 (35.82)	61.82 (35.06)	69.20 (50.76)	53.67 (41.32)
	Mediana (min; max)	10.90 (1.54; 120)	38.49 (5.97; 120)	69.85 (11.94; 96)	49.23 (20.10; 156)	45.75 (1.54; 156)
Liczba pacjentów z zajęzonymi stawami, n		3	24	9	13	49
Liczba krwawień ze stawów, n		3	45	19	38	105
Krwawienie ze stawów w ciągu ostatniego roku, średnia (odchylenie standardowe – SD)		5.33 (1.15)	36.63 (38.55)	53.33 (37.39)	41.92 (42.55)	39.18 (38.89)
Charakterystyka interwencji						
Dawkowanie	Profilaktyka standardowa			Leczenie doraźne		
	Dla pacjentów ≥12 roku życia 20–40 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU/kg trzy razy w tygodniu; Dla pacjentów <12 roku życia 25–50 IU/kg co drugi dzień lub 25–60 IU/kg trzy razy w tygodniu.			Indywidualne dawki w zależności od ciężkości i rodzaju epizodów krwawienia, na podstawie zaleceń Światowej Federacji Hemofilii (WFH)		
Sposób podawania leku		Infuzja dożylna (i.v.)			Infuzja dożylna (i.v.)	
Okres leczenia		Ok. 6 miesięcy (co odpowiada ok. 50 dniom ekspozycji [ED])			Ok. 6 miesięcy	
Okres obserwacji		6 miesięcy (faza główna) + 18 faza przedłużona = pełne badanie (do 24 miesięcy)				
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych						
Skuteczność hemostatyczna – dobra/doskonała – n (%);						
Częstość krwawień – roczny wskaźnik krwawień - Stosunek liczby pacjentów, u których wystąpiło krwawienie i liczby lat przez które prowadzono leczenie – mediana (zakres)/ średnia (SD);						
Liczba pacjentów z krwawieniem – n (%)						
Częstość występowania przeciwciał hamujących przeciwko czynnikowi VIII						
Dawka cz. FVIII - zużycie celem opanowania krwawienia – mediana (zakres)						
TEAE - liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)						
Immunogenność - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił inhibitor na cz. FVIII – n (%)						

Tabela 30. Charakterystyka badania **GUARDIAN 10**

Badanie		GUARDIAN 10	
Charakterystyka badania			
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IID	
Ocena wg narzędzia NICE		8/8 pkt	
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (bd), Indie	
Metodyka	Typ badania	Prospektywne badanie eksperymentalne	
	Randomizacja	Nie dotyczy	
	Zaślepienie	Nie, badanie przeprowadzone jako otwarte (<i>open label</i>)	
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie nRCT)	
Oceniane w badaniu punkty końcowe		I-rzędowe: immunogenność, bezpieczeństwo turoktokogu alfa w profilaktyce krwawień (TEAE ogółem, SAE, poszczególne TEAE) II-rzędowe: efekt hemostatyczny, liczba krwawień, zużycie VIII	
Informacja o utracie pacjentów z badania		Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.	
Analiza ITT		Nie dotyczy	
Utrata pacjentów z badania		TAK (0/60, 0%)	
Źródła finansowania		Novo Nordisk A/S	
Inne akronimy badania		NCT03449342	
Publikacje do badania		John 2020 [25]	
Kryteria włączenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci w wieku co najmniej 12 lat, z umiarkowaną do ciężkiej (FVIII\leq5%) wrodzoną hemofilią A, • Ekspozycja na uprzednio stosowany czynnik FVIII wynosząca co najmniej 150 EDs; • Osoby pochodzenia azjatyckiego oraz zamieszkujące terytorium Indii, • Pisemna zgoda na udział w badaniu. 			
Kryteria wykluczenia			
<ul style="list-style-type: none"> • Pacjenci ze znaną historią lub obecnością inhibitora (\geq0,6 jednostek Bethesda [BU]), • Znana lub przypuszczalna nadwrażliwość na produkt badany, • Uczestnictwo w innym badaniu klinicznym w okresie ostatniego miesiąca przez skryningiem; • Pacjenci z obniżoną odpornością (np. infekcja HIV); • Inna niż wrodzona postać hemofilii A, • Ciężkie zaburzenia psychiczne; • Brak kooperacji ze strony chorego oraz bariera językowa. 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parameter	Nastolatki (12- <18 lat)	Dorośli (\geq 18 lat)	łącznie
Liczebność	10	50	60
Wiek, lata średnia (SD)	13,90 (1,91)	27,10 (7,28)	24,9 (8,32)
mediana (min-max)	13,5 (12,0-17,0)	26,0 (18,0-50,0)	25,0 (12,0-50,0)
Postać choroby			
Umiarkowana	-	3 (6,0)	3 (5,0)
Ciężka	10 (100)	47 (94,0)	57 (95,0)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Profilaktyka standardowa		
	Dla pacjentów \geq 12 roku życia 20–50 IU/kg masy ciała co drugi dzień lub 20–50 IU/kg trzy razy w tygodniu;		

	Indywidualne dawki w zależności od ciężkości i rodzaju epizodów krwawienia, na podstawie zaleceń Światowej Federacji Hemofilii (WFH)
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)
Okres leczenia	8 tygodni co odpowiada 20 EDs
Okres obserwacji	12 tygodni
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych	
Skuteczność hemostatyczna – dobra/doskonała/dostateczna/brak/nie podano (wspólna ocena pacjenta i badacza) – n (%) zdarzeń;	
Liczba pacjentów z krwawieniem (ogółem, zależności od miejsca i etiologii) – n (%)	
Dawka cz. FVIII – roczna dawka na pacjenta na IU/kg m.c. – średnia	
Liczba iniekcji cz VIII potrzebna celem opanowania krwawienia - % zdarzeń	
TEAE - liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych prowadzących do rezygnacji z badania, zgonów, poszczególnych zdarzeń niepożądanych, poszczególnych ciężkich zdarzeń niepożądanych – n (%)	
Immunogenność - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił inhibitor na cz. FVIII – n (%)	

Tabela 31. Charakterystyka badania A-LONG

Badanie	A-LONG	
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT	II A (dotyczy części badania) II D (dotyczy części badania)	
Ocena jakości badania wg Cochrane	Ryzyko błędu selekcji (generowanie sekwencji losowej)	Niejasne
	Ryzyko błędu selekcji (utajnienie alokacji)	Niejasne
	Ryzyko błędu wykonania (zaślepienie uczestników badania i personelu / badaczy)	Niejasne
	Ryzyko błędu detekcji (zaślepienie podczas oceny punktów końcowych)	Niejasne
	Ryzyko błędu utraty (niekompletne dane końcowe)	Niskie
	Ryzyko błędu raportowania (selektywne raportowanie)	Niskie
	Ryzyko innych błędów	Niskie
Ocena wg skali NICE	8/8	
Liczba ośrodków	Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Chiny, Francja, Hiszpania, Holandia, Hong Kong, Holandia, Indie, Irlandia, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Polska, Południowa Afryka, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy)	
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne, częściowo randomizowane badanie fazy III
	Randomizacja	Częściowo randomizowane
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Częstość krwawień • Liczba krwawień • Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia • Dawka cz. FVIII • Jakość życia • Zdarzenia niepożądane • Farmakokinetyka 	

Informacja o utracie pacjentów z badania	Tak		
Metoda analizy wyników	ITT		
Utrata pacjentów z badania	Profilaktyka spersonalizowana: 6 / 118 (5%) Profilaktyka tygodniowa: 5 / 24 (21%) Leczenie doraźne: 1 / 23 (4%)		
Źródła finansowania	Novo Nordisk A/S		
Publikacje do badania	Mahlangu 2014, Shapiro 2017 [27,31] Publikacja dotycząca zabiegów operacyjnych: Mahlangu 2016 [28] QoL: Wyrwich 2016 [32]		
Kryteria włączenia[^]			
<ul style="list-style-type: none"> • Ciężka hemofilia IA (FVIII <1%) lub genotyp warunkujący ciężką hemofilię A • Mężczyźni w wieku ≥12 lat • Wcześniejsze leczenie profilaktyczne lub doraźne (z wystąpieniem ≥12 krwawień w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania) 			
Kryteria wykluczenia[^]			
<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie (obecnie lub w przeszłości) inhibitora • Nadwrażliwość (obecnie lub w przeszłości) na preparat FVIII lub na immunoglobuliny • Inne niż hemofilia A zaburzenie krzepnięcia krwi 			
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji/parametr	Profilaktyka standardowa	Profilaktyka spersonalizowana	Leczenie doraźne
Liczebność	118	24	23
Wiek w latach, mediana (zakres)	29 (12-65)	31,5 (18-59)	34 (13-62)
Płeć, n (%)	Męska	118 (100)	24 (100)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	79 (66,9)	12 (50,0)
	Czarna	7 (5,9)	1 (4,2)
	Azjatycka	27 (22,9)	11 (45,8)
	Inna	5 (4,2)	0 (0)
Wiek w chwili zdiagnozowania HA	Bd		
Czas trwania HA w latach	Bd		
Stopień ciężkości HA	Ciężka		
Wcześniejsze leczenie FVIII	Tak		
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie	Elocta: 25-65 IU/kg co 3-5 dni	Elocta: 65 IU/kg co tydzień	Elocta: 10-50 IU/kg w razie potrzeby
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)		
Kointerwencje	Bd		
Okres obserwacji, mediana (zakres)	32,1 (9-54) tygodni		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Częstość krwawień – mierzona rocznym wskaźnikiem krwawień (ABR). Liczba krwawień – liczba raportowanych przez pacjentów epizodów krwawień w czasie badania. Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia Dawka cz. FVIII – uśredniona roczna konsumpcja preparatu na 1 pacjenta.			

Jakość życia – mierzona za pomocą kwestionariusza HRQoL.

Zdarzenia niepożądane – liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych i liczba pacjentów, którzy raportowali zdarzenia niepożądane.

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 32. Charakterystyka badania ASPIRE (przedłużenia badania A-LONG i KIDS-A-LONG)

Badanie		ASPIRE (przedłużenie badania A-LONG i KIDS-A-LONG)
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		II C
Ocena wg skali NICE (część II)		8/8
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe (Australia, Austria, Belgia, Brazylia, Chiny, Francja, Hiszpania, Holandia, Hong Kong, Holandia, Indie, Irlandia, Izrael, Japonia, Kanada, Niemcy, Polska, Południowa Afryka, Stany Zjednoczone, Szwajcaria, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy)
Metodyka	Typ badania	Wieloośrodkowe, prospektywne, nierandomizowane badanie fazy III w bez grupy kontrolnej w układzie grup równoległych
	Randomizacja	Nie
	Zaślepienie	Nie podano
	Hipoteza badawcza	Nie podano
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<ul style="list-style-type: none"> • Częstość krwawień • Liczba krwawień • Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia • Dawka cz. FVIII • Zdarzenia niepożądane • Farmakokinetyka
Informacja o utracie pacjentów z badania		Tak
Metoda analizy wyników		<p>Analiza bezpieczeństwa obejmowała pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawke rFVIIIc podczas badania ASPIRE.</p> <p>Analiza skuteczności obejmowała pacjentów, którzy otrzymali ≥ 1 dawke rFVIIIc (nie obejmowała danych zbieranych w okresach chirurgicznych/rehabilitacyjnych i kiedy między kolejnymi wlewami upłynęło >28 dni w przypadku pacjentów objętych profilaktyką).</p>
Utrata pacjentów z badania		<p>Pacjenci z badania KIDS-A-LONG: 0/61 (0%)</p> <p>Pacjenci z badania A-LONG: 10/150 (7%)</p>
Źródła finansowania		Novo Nordisk A/S
Publikacje do badania		<p>Nolan 2017, Nolan 2020 [29,30]</p> <p>Publikacja dotycząca zabiegów operacyjnych: Mahlangu 2016 [28]</p> <p>QoL: Wyrwich 2016 [32]</p>
Kryteria włączenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Zakończony udział w badaniu A-LONG lub KIDS-A-LONG • Kryteria włączenia do A-LONG lub KIDS-A-LONG: <ul style="list-style-type: none"> a. Ciężka hemofilia A b. Wiek: 0-12 lat (KIDS-A-LONG), ≥ 12 lat (A-LONG); mężczyźni c. Upřednie leczenie hemofilii A (>50 ED z zastosowaniem jakiegokolwiek preparatu FVIII) d. Brak inhibitora 		
Kryteria wykluczenia[^]		
<ul style="list-style-type: none"> • Występowanie (obecnie lub w przeszłości) inhibitora • Zwiększone ryzyko zdarzeń zakrzepowo-zatorowych • Niedobory odpornościowe (stężenie limfocytów CD4+ poniżej $200 \mu\text{L}^{-1}$) 		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		

Cecha populacji/parametr		Profilaktyka spersonalizowana/ leczenie doraźne
Liczebność		150
Wiek w latach, mediana (zakres)		31 (13-66)
Płeć, n (%)	Męska	150 (100)
Rasa / pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	98 (65,3)
	Czarna	8 (5,3)
	Azjatycka	39 (26,0)
	Inna	5 (3,3)
Wiek w chwili zdiagnozowania HA		Bd
Czas trwania HA w latach		Bd
Stopień ciężkości HA		Ciężka
Wcześniejsze leczenie FVIII		Tak
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie	Elocta w ramach: profilaktyki spersonalizowanej: 25-60 IU/kg stosowane co 3-5 dni lub 20-65 IU/kg w dniu 1. oraz 40-65 IU/kg w dniu 4.; profilaktyki tygodniowej: 65 IU/kg w tygodniowych odstępach czasu; leczenia doraźnego: 10-50 IU/kg	
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)	
Kointerwencje	Bd	
Okres obserwacji, mediana	80,9 tygodni	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
<p>Częstość krwawień – wyrażona rocznym wskaźnikiem krwawień (ABR). Liczba krwawień – liczba zgłoszonych epizodów krwawień. Liczba pacjentów, u których wystąpiły krwawienia Dawka cz. FVIII – uśrednione roczne zużycie preparatu na jednego pacjenta. Zdarzenia niepożądane – liczba zgłoszonych zdarzeń niepożądanych i liczba pacjentów, którzy takie zdarzenia niepożądane zgłosili.</p>		

^podano jedynie najważniejsze kryteria włączenia/wykluczenia pacjentów z badania

Tabela 239. Charakterystyka badania *Mahlangu 2016*

Badanie		<i>Maglangu 2016</i>
Charakterystyka badania		
Podtyp badania według oceny AOTMiT		IID
Ocena wg narzędzia NICE		8/8 pkt
Liczba ośrodków		Wieloośrodkowe
Metodyka	Typ badania	Prospektywne, jednoramienne, badanie eksperymentalne bez zaślepienia, fazy I/III
	Randomizacja	Nie dotyczy
	Zaślepienie	Nie, badanie przeprowadzone jako otwarte (<i>open label</i>)
	Hipoteza badawcza	Nie dotyczy (badanie nRCT)
Oceniane w badaniu punkty końcowe		<p><u>Główny punkt końcowy</u>: roczny wskaźnik spontanicznych krwawień (asBR) oraz skuteczność hemostatyczna; <u>Pozostałe punkty końcowe</u>: liczba krwawień, ABR, dawka cz. FVIII, tolerancja wlewu, utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych,</p>

	zdarzenia niepożądane (AEs), ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), immunogenność, tolerancja wlewu.
Informacja o utracie pacjentów z badania	Przedstawiono szczegółowe informacje na temat utraty pacjentów z badania.
Analiza ITT	Niezachowana, ocenę skuteczności oraz bezpieczeństwa przeprowadzono u pacjentów, u których zastosowano leczenie.
Utrata pacjentów z badania	Do udziału w badaniu zakwalifikowano 175 pacjentów, natomiast z badania wycofano 2 pacjentów (1%). Jeden pacjent przed przyjęciem pierwszej dawki leku, drugi po ocenie farmakokinetycznej. Ostatecznie udział w badaniu ukończyło 173 pacjentów (99%).
Źródła finansowania	CSL Behring, Marburg, Germany
Inne akronimy badania	NCT 01486927
Publikacje do badania	Mahlangu 2016 [26]

Kryteria włączenia

- Ciężka hemofilia A;
- FVIII < 1%.
- Aktywność czynnika VIII >150 EDs;
- Mężczyźni w wieku 12-65 lat;
- Stosowanie uprzednio FVIII

Kryteria wykluczenia

- Wykrywalne u pacjenta lub krewnych pierwszego stopnia miano inhibitorów czynnika VIII w czasie skryningu lub obecność inhibitorów w wywiadzie;
- Niewydolność nerek lub wątroby potwierdzone laboratoryjnie;
- Immunosupresja (w tym mała liczba CD4 u pacjentów HIV dodatnich);
- Stosowanie ocenianego produktu leczniczego w okresie do 30 dni przed pierwszą dawką przyjętą w badaniu;
- Brak akceptacji pacjenta jeśli chodzi o przyjmowania leczenia w warunkach domowych;
- Podanie krioprecypitatu, pełnej krwi lub osocza do 30 dni przed pierwszą dawką przyjętą w badaniu;
- Potwierdzona nadwrażliwość na dowolny składnik FVIII lub białka chomika;
- Potwierdzone wrodzone lub nabyte zaburzenie krzepnięcia inne niż wrodzony niedobór FVIII;
- Płytki krwi < 100 000/ μ l podczas skryningu;
- Pacjenci z HIV oraz liczbą CDR <200m³ potwierdzoną w historii choroby lub w momencie skryningu jeśli niniejsze wyniki nie były starsze niż rok;
- Stosowanie leków immunomodulacyjnych IV (immunoglobuliny, kortykosteroidy);
- AspAT lub AIAT > 5 \times GGN podczas skryningu;
- Stężenie kreatyniny > 2 \times GGN normy podczas skryningu;
- Objawy zakrzepicy - włączając zakrzepicę żył głębokich, udaru mózgu, zatorowości tętnicy płucnej, zawału serca, zatoru tętniczego do 3 mies. przed 1 dniem badania;
- Epizod krwawienia zagrażający życiu, poważny zabieg chirurgiczny (major), zabieg ortopedyczny do 3 mies. przed 1 dniem badania;
- Potwierdzona niezdolność lub niechęć do przestrzegania procedur badania (*noncompliance*);
- Zatrudnienie w ośrodku prowadzącym badanie lub bycie małżonkiem/partnerem/krewnym pracownika badawczego lub dowolnego członka zespołu badawczego;
- Wcześniejsza rekrutacja lub uczestnictwo w obecnie trwającym badaniu;
- Świadomość pacjenta wskazująca na to iż, osoba (lub prawny opiekun osoby mającej przystąpić do badania), nie jest w stanie zrozumieć charakteru, zakresu i konsekwencji badania;
- Występowanie choroby, mogącej wpływać na ocenę produktu leczniczego.

Charakterystyka wyjściowa pacjentów

Cecha populacji/parameter	Profilaktyka standardowa	Leczenie doraźne	Ogółem
Liczebność	146	27	174
Wiek w latach, mediana (zakres)	28,0 (12;58)	39,0 (23;64)	29,5 (12;64)
Pacjenci w wieku ≥ 12 i < 18, n (%)	14 (9,6)	0 (0)	14 (8,0)

Pacjenci w wieku ≥18 i ≤ 65 , n (%)		132 (90,4)	27 (100)	160 (92,0)
Płeć, n (%)	Męska		174 (100)	
Rasa/ pochodzenie etniczne, n (%)	Azjatycka	30 (20,5)	1 (3,7)	31 (17,8)
	Czarna/ Afro- amerykanie	11 (7,5)	3 (11,1)	14 (8,0)
	Biała	102 (69,9)	23 (85,2)	126 (72,4)
	Inna	3 (2,1)	0 (0)	3 (1,7)
Grupa etniczna, n (%)	Hiszpańska/latynowska	10 (6,8)	2 (7,4)	12 (6,9)
	Inne	135 (92,5)	25 (92,6)	161 (92,5)
Rejon geograficzny, n(%)	USA	18 (12,3)	4 (14,8)	22 (12,6)
	Japonia	9 (6,2)	1 (3,7)	10 (5,7)
	Europa	69 (47,3)	16 (59,3)	86 (94,4)
	Pozostałe	50 (34,2)	6 (22,2)	56 (32,2)
Charakterystyka interwencji				
Dawkowanie	Profilaktyka standardowa	Leczenie doraźne		Profilaktyka okołoperacyjna
	Afstyla® i.v. w dawce od 20 do 40 IU/kg co drugi dzień lub od 20 do 50 IU/kg 2-3 × tydz. lub inne dawkowanie ustalone na podstawie wcześniejszego schematu leczenia.	Zgodnie z wytycznymi WFH		Zindywidualizowany schemat dawkowania w oparciu o rodzaju zabiegu chirurgicznego i status kliniczny pacjenta, dawki dostosowane do podania przed, w czasie i po zabiegu operacyjnym tak, by uzyskać i utrzymać aktywność czynnika VIII wskazywaną w wytycznych WFH.
Sposób podawania leku	Infuzja dożylna (i.v.)			
Okres leczenia	Brak danych			
Okres obserwacji	Brak danych			
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych				

- Skuteczność hemostatyczna – doskonała/dobra/dostateczna (umiarkowana)/zła/brak odpowiedzi – liczba (% zdarzeń);

Liczba krwawień – liczba (% zdarzeń);

Brak krwawień „O bleeds” – n (%);

Częstość krwawień – asBR: roczny wskaźnik spontanicznych krwawień na pacjenta w roku, ABR: roczny wskaźnik wszystkich krwawień na pacjenta w roku – mediana (IQR)/ średnia (SD); liczba krwawień/pacjenta/rok (95% CI);

asBR/ABR kalkulowano wg następującej formuły: liczba zdarzeń × 365,25/okres obserwacji (z wyłączeniem danych dotyczących oceny farmakokinetycznej oraz okołoperacyjnej).

Dawka cz. FVIII – wielkość dawki (mediana/średnia), roczne zużycie leku (mediana: IQR, średnia: SD), skumulowana dawka konieczna do zatrzymania pojedynczego krwawienia (mediana/średnia);

Utrata pacjentów z badania z powodu zdarzeń niepożądanych - liczba i odsetek pacjentów (n/%);

AEs, SAEs, TEAE, TESAЕ - liczba i odsetek pacjentów, u których odnotowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych (w tym związanych z badaniem oraz zastosowanym leczeniem – TEAE: *related to study drug*);

- Immunogenność - liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpił inhibitor cz. FVIII – n (%);
- Tolerancja wlewu: liczba i odsetek pacjentów, u których wystąpiła/nie wystąpiła reakcja w miejscu wlewu – n (%).

1.5. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu

1.5.1. Ocena jakości badań RCT według *Cochrane Collaboration*

Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Niskie (+)/ Wysokie (-)/ Nieznane (?)

Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” - PROPEL

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Niskie (+)
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Niskie (+)

Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu
Performance bias	<i>Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji</i>	Wysokie (-)
Detection bias	<i>Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników</i>	Nieznane (?)
Attrition bias	<i>Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)</i>	Niskie (+)
Reporting bias	<i>Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)</i>	Nieznane (?)
Other bias	<i>Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej</i>	Nieznane (?)

Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT zgodnie z *The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias*

Badanie	Tarantino 2004	Valentino 2012 ¹	Nemes 2008	A-LONG (część badania) ²
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji (<i>allocation sequence</i>)	Nieznane	Niskie	Nieznane
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup (<i>allocation concealment</i>)	Nieznane	Niskie	Nieznane
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Nieznane	Nieznane	Nieznane
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Nieznane	Niskie	Niskie
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla	Nieznane	Niskie	Niskie



A CERTARA COMPANY

	wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nie planowanych wcześniej)				
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, nie wymienionych wcześniej	Nieznane	Niskie	Niskie	Niskie

1) badanie Valentino było randomizowane w części, w której porównywano profilaktykę standardową i spersonalizowaną; 2) badanie A-LONG było częściowo randomizowane (randomizacji podlegali pacjenci stosujący wcześniej leczenie doraźne)

1.5.2. Ocena jakości badań w skali NICE

Tabela 36. Ocena jakości badań w skali NICE-dla interwencji

-Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	<i>PROLONG_ATE</i>	<i>CONTINUATION</i>	<i>261204</i>
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1	1
Suma punktów	8/8	8/8	8/8

Tabela 37. Ocena jakości badań w skali NICE-dla komparatorów

-Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	<i>AHEAD</i>	<i>Den Uijl 2009</i>	<i>Mingot-Castellano 2018</i>	<i>Negrier 2008</i>	<i>PASS EU/USA</i>	<i>Megias-Vericat 2019</i>	<i>Tarantino 2004</i>
9. Czy badanie było wieloośrodkowe?	1	0	1	1	1	0	1
10. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1
11. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	1	1	1	1	0	1
12. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	1	1
13. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1	1

14. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	0	0	0	0	0
15. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
16. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1	1
Suma punktów	7/8	6/8	8/8	7/8	7/8	5/8	7/8
Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	Zhao 2021	Nemes 2008 (cz. II)	GUARDIAN 1	GUARDIAN 2	GUARDIAN 7	GUARDIAN 10	Mahlangu 2016
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	1	1	1	1
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	1	0	1	1	1	1	1
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	11	1	1	1	1
5. Czy badanie było prospektywne?	1	1	1	1	1	1	1
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	1	1	1	1	1	1	1
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1
8. Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	1	1	1	1	1	1	1
Suma punktów	8/8	7/8	8/8	8/8	8/8	8/8	8/8
Pytania (tak – 1 punkt, nie – 0 punktów)	A-LONG	ASPIRE					
1. Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1					

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

1.5.3. Ocena badań w skali Newcastle - Ottawa Scale (NOS)

Tabela 38. Skala Newcastle - Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części Dobór pacjentów oraz Ocena efektów zdrowotnych . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części Czynniki zakłócające	
Dobór pacjentów	1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) w sposób właściwy reprezentuje średni _____ (opisz) w populacji * b) w pewnym stopniu reprezentuje średni _____ w populacji* c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy d) brak opisu
	2. Dobór pacjentów do grupy nie poddanej ekspozycji na badany czynnik <ul style="list-style-type: none"> a) dobrani z tej samej populacji, co grupa poddana ekspozycji * b) dobrani w inny sposób c) brak opisu
	3. W jaki sposób stwierdzano stopień narażenia pacjentów na badany czynnik? <ul style="list-style-type: none"> a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) ustrukturyzowany wywiad * c) spontaniczne raportowanie d) brak opisu
	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania <ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) nie
Czynniki zakłócające	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy? <ul style="list-style-type: none"> a) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem _____ (wybierz najważniejszy czynnik zakłócający) * b) grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem dodatkowych czynników zakłócających * (to kryterium może być modyfikowane w celu kontroli czynników zakłócających o znaczeniu drugoplanowym)
Ocena efektów zdrowotnych	1. Czy punkty końcowe oceniano w sposób obiektywny? <ul style="list-style-type: none"> a) tak, niezależna ocena, metodą ślepej próby * b) łączenie rekordów (ang. <i>record linkage</i>) * c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne? <ul style="list-style-type: none"> a) tak (wybierz adekwatny czas obserwacji) b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto? <ul style="list-style-type: none"> a) tak * b) niewielkie prawdopodobieństwo wprowadzenia błędu – wysoki odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie - > ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub opis pacjentów utraconych z badania * c) odsetek pacjentów, którzy ukończyli badanie < ____ % (wybierz adekwatny odsetek) lub brak opisu pacjentów utraconych z badania d) nie podano

Tabela 39. Ocena wiarygodności badań w skali NOS

Pytanie	Dobór pacjentów				Czynniki zakłócające	Ocena efektów zdrowotnych			Wynik [gwiazdek]
	1	2	3	4		1	2	3	
Badanie	1	2	3	4	1	1	2	3	
<i>PV study</i>	*		*	*		*	*	*	6

1.6. Ocena jakości przeglądu systematycznego wg AMSTAR 2

Tabela 40. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Graf et al. 2020)

Ocena jakości badań wtórnych/Domena*	Graf et al. 2020
1. Czy pytanie/a kliniczne i kryteria włączenia do przeglądu systematycznego zawierają komponenty PICO?	TAK
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że jego metodologię ustalono „a priori” przed przeprowadzeniem przeglądu oraz czy wyjaśniono znaczące odstępstwa od protokołu?	NIE
3. Czy autorzy przeglądu wyjaśnili wybór rodzaju/metodyki badań, które włączano do przeglądu?	TAK
4. Czy strategia wyszukiwana literatury zastosowana przez autorów przeglądu była wyczerpująca?	Częściowo tak: dwie bazy danych PubMed oraz Embase, zgodnie z wytycznymi PRISMA; podano słowa kluczowe
5. Czy selekcja badań do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak danych
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu została przeprowadzona przez co najmniej dwóch analityków?	Brak danych
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę badań wykluczonych i przedstawili powód ich wykluczenia?	NIE
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili szczegółową charakterystykę badań włączonych do przeglądu?	Częściowo tak: opisano pokrótce metodykę analizowanych badań, zestawiono informacje o populacji oraz podano najważniejsze wyniki skuteczności
9. Czy autorzy przeglądu zastosowali odpowiednią technikę oceny ryzyka błędu (risk of bias, RoB) każdego z badań włączonego do przeglądu systematycznego?	TAK
10. Czy autorzy przeglądu raportowali źródła finansowania poszczególnych badań włączonych?	NIE
11. Czy zastosowane przez autorów przeglądu metody statystyczne syntezy danych z badań włączonych były zasadne/poprawne?	TAK
12. Czy w przypadku przeprowadzenia metaanalizy autorzy przeglądu ocenili potencjalny wpływ RoB w poszczególnych badaniach włączonych na wynik metaanalizy lub inną syntezę wyników?	TAK

13. Czy na etapie interpretacji/dyskusji wyników przeglądu jego autorzy rozpatrzyli RoB z poszczególnych włączonych badań?	TAK
14. Czy autorzy przeglądu przedstawili satysfakcjonujące wyjaśnienie i dyskusję odnośnie zaobserwowanej heterogeniczności w wynikach przeglądu?	TAK
15. Czy w przypadku przeprowadzenia syntezy ilościowej autorzy przeglądu ocenili prawdopodobieństwo wystąpienia błędu publikacji (mały błąd badania) i przedyskutowali jego wpływ na wyniki przeglądu?	TAK
16. Czy autorzy przeglądu przedstawili potencjalne źródła konfliktu interesów, uwzględniając otrzymane finansowanie w celu przeprowadzenia przeglądu?	TAK
PODSUMOWANIE OCENY	10/16

1.7. Formularze ekstrakcji danych

1.7.1. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (1/2)

Analitik (inicjały):..... Data:.....

Badanie:..... Wynik oceny według Cochrane Colaboration:..... Podtyp AOTMiT:.....		
Populacja	Interwencja	Punkty końcowe

Parametry (wyjściowo)	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna	Grupa interwencyjna	Grupa kontrolna
-----------------------	---------------------	-----------------	---------------------	-----------------

1.7.2. Charakterystyka badania – formularz ekstrakcji danych (2/2)

Uwagi dotyczące badania:

Typ badania:

Maskowanie:

Sposób randomizacji:

Analiza „intention-to-treat”:

Utrata pacjentów z badania:

Kontekst:

Informacja o sponsorze:

Publikacje:

1.7.3. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)

1.7.4. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych dychotomicznych (2/2)

Badanie	Okres obserwacji	Oceniana interwencja			Komparator			Istotność statystyczna różnicy (p)
		N	N	%	N	n	%	

1.7.5. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (1/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Definicja przyjęta w badaniu (sposób pomiaru)
---------	---

1.7.6. Wyniki – formularz ekstrakcji danych dla punktów końcowych ciągłych (2/2)

Punkt końcowy (nazwa):..... Analitik (inicjały):.....
Data:.....

Badanie	Okres obserwacji	Grupy (interwencja)	N	Wyjściowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Końcowa wartość parametru średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Zmiana względem wartości wyjściowej średnia/mediana (SD/CI/IQR) [jednostka: ...]	Istotność statystyczna różnicy zmian między grupami (p)
---------	------------------	---------------------	---	--	--	--	---

2. PIŚMIENNICTWO

2.1. Przeglądy systematyczne

1. Graf L, Yan S, Shen MC, Balasa V. A systematic review evaluating the efficacy and factor consumption of long-acting recombinant factor VIII products for the prophylactic treatment of hemophilia A. *J Med Econ.* 2020 Oct 16:1-6.

2.2. Badania włączone – interwencja

2.2.1. Study 261201 (*PROLONG_ATE*)

2. Booth J., Ito D., Lee H.-Y., Abbuehl B. Health-related quality of life in previously treated severe haemophilia a patients with extended half-life, pegylated, full-length, recombinant factor VIII (BAX855) prophylaxis, *Haemophilia* (2017) 23 Supplement 2 (75).
3. Epstein J., Schwartz E., Abbuehl B., Ewenstein B. Patient preferences for FVIII and BAX 855: Results from the BAX 855 pivotal trial, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2015) 13 SUPPL. 2 (364).
4. Konkle BA, Stasyshyn O, Chowdary P, Bevan DH, Mant T, Shima M, Engl W, Dyck-Jones J, Fuerlinger M, Patrone L, Ewenstein B, Abbuehl B. Pegylated, full-length, recombinant factor VIII for prophylactic and on-demand treatment of severe hemophilia A. *Blood.* 2015 Aug 27;126(9):1078-85.
5. Konkle B., Stasyshyn O., Wynn T., Manco-Johnson M., Gruppo R., Chowdary P., Komrska V., Griskevicius L., Eyster M.E., Chojnowski K., Engl W., Patrone L., Abbuehl B. Bleeding patterns evaluated during prophylaxis with a full-length pegylated recombinant factor VIII (bax 855) with extended half-life in hemophilia A, *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2015) 13 SUPPL. 2 (356-357).
6. Manco-Johnson MJ, MA AD., Klamorth R., Joint Bleeding Patterns in Patients Treated Prophylactically with an Extended Half-Life, Pegylated, Full-Length Recombinant Factor VIII (BAX 855); *Blood* 2015; 126(23):2300-2300.

2.2.2. Study 261204

7. Gruppo R, López-Fernández MF, Wynn TT, Engl W, Sharkhawy M, Tangada S. Perioperative haemostasis with full-length, PEGylated, recombinant factor VIII with extended half-life (rurioctocog alfa pegol) in patients with haemophilia A: Final results of a multicentre, single-arm phase III trial. *Haemophilia.* 2019 Sep;25(5):773-781.

2.2.3. Study 261302 (*CONTINUATION*)

8. Chowdary P, Mullins ES, Konkle BA, et al. Long-term safety and efficacy results from the phase 3b, open-label, multicentre Continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2020;26(4):e168-e178.
9. Chowdary P., Mullins E., Konkle B.A., McGuinn C., Park Y.S., Stasyshyn O., Zulfikar B., Tran H., Engl W., Savage W., Tangada S. A phase 3b, open-label, multicenter, continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe hemophilia A: Clinical course and outcomes in patients with target joints *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (2019) 3 Supplement 1 (317)
10. Chowdary P., Mullins E., Konkle B.A., Park Y.S., Stasyshyn O., Zulfikar B., Tran H., Engl W., Savage W., Tangada S. Outcomes with an extended prophylactic treatment schedule of rurioctocog alfa pegol in a phase 3b, open-label, multicenter, continuation study in previously treated patients with severe hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (2019) 3 Supplement 1 (445).
11. Mullins E., Chowdary P., Stasyshyn O., Zhang J., Engl W., Tangada S. Results from a phase 3b, open-label, multicenter, CONTINUATION study of Rurioctocog Alfa Pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe hemophilia A: Analysis by US age categories *Haemophilia* (2019) 25 Supplement 2 (48-49). Date of Publication: 1 Jul 2019

- Mullins E., Chowdary P., Konkle B.A., Park Y.S., Stasyshyn O., Zulfikar B., Tran H., Engl W., Tangada S Safety and immunogenicity results from a phase 3b, open-label, multicenter, continuation study of rurioctocog alfa pegol for prophylaxis in previously treated patients with severe hemophilia A. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (2019) 3 Supplement 1 (287-288).

2.2.4. Study 2612303 (PROPEL)

- Klamroth R, Windyga J, Radulescu V, Collins PW, Stasyshyn O, Ibrahim HM, Engl W, Tangada SD, Savage W, Ewenstein BM. Rurioctocog alfa pegol PK-guided prophylaxis in hemophilia A: Results from the phase 3 PROPEL study. *Blood*. 2020 Nov 4;blood.2020005673. doi: 10.1182/blood.2020005673.

2.2.5. Analiza efektywności praktycznej produktu leczniczego Adynovi w populacji chorych z hemofilią typu A

- Aledort L, Milligan S, Watt M, Booth J. A Retrospective Observational Study of Rurioctocog Alfa Pegol in Clinical Practice in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(4):492-503.
- Brennan Y, Parikh S, McRae S, Tran H. The Australian experience with switching to extended half-life factor VIII and IX concentrates: On behalf of the Australian Haemophilia Centre Directors' Organisation. *Haemophilia*. 2020;26(3):529-535.
- Dunn AL, Ahuja SP, Mullins ES. Real-world experience with use of Antihemophilic Factor (Recombinant), PEGylated for prophylaxis in severe haemophilia A. *Haemophilia*. 2018;24(3):e84-e92.
- Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S. Comparing Factor Use and Bleed Rates in U.S. Hemophilia A Patients Receiving Prophylaxis with 3 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020;26(4):504-512.
- Yan S, Maro GS, Desai V, Simpson ML. A Real-World Analysis of Commonly Prescribed FVIII Products Based on U.S. Medical Charts: Consumption and Bleeding Outcomes in Hemophilia A Patients. *J Manag Care Spec Pharm*. 2020 Oct;26(10):1258-1265.

2.2.6. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

- Engl W., Patrone L., Dyck-Jones J., et al. An Integrated Analysis of Long Term Safety of an Extended Half-Life, Pegylated, Full-length Recombinant Factor VIII (BAX 855) in the Treatment of Hemophilia A in 234 Pediatric, Adolescent and Adult Patients, WFH World Congress; July 24–28, 2016; Orlando, USA
- Engl W., Patrone L., Dyck-Jones J., et al. An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A in 234 pediatric, adolescent and adult patients, *Haemophilia* (2016), 22 (Suppl. 4), 3–138
- Chowdary P., Konkle B., Matsushita T., et al., An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A, *Blood* (2015) 126:23 (3522).
- Prener A., Engl W., Patrone L., et al., An integrated analysis of long term safety of an extended half-life, pegylated, full-length recombinant factor VIII (BAX 855) in the treatment of hemophilia A in 234 pediatric, adolescent and adult patients, *Haemophilia* (2016) 22 Supplement 4 (50).
- Horling F., Allacher P., Koppensteiner H., et al. Immunogenicity of BAX 855 in Previously Treated Patients with Congenital Severe Hemophilia A, *Blood* (2016) 128 (22): 2594.
- Horling F.M., Engl W., Reipert B.M., Tangada S. Immunogenicity profile of rurioctocog alfa pegol in previously treated patients with severe congenital hemophilia A: Findings from 6 clinical trials *Haemophilia* (2020) 26 Supplement 2 (123-124)
- Charakterystyka produktu leczniczego (ChPL) Adynovi (dostęp III. 2021)
- www.fda.gov (dostęp III.2021)
- www.ema.europa.eu (dostęp III.2021)

28. www.urpl.gov.pl (dostęp III.2021)
29. <https://www.who-umc.org/> (dostęp III.2021)

2.3. Publikacje włączone – komparatory

2.3.1. Beriate

30. Klamroth R, et al, Beriate® P in the treatment of patients with haemophilia A: Results of a long-term pharmacovigilance study, *Thromb Res* (2013), <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.014>.

2.3.1. Immunate

31. Nemes L, Lissitchkov T, Dobaczewski G, Klukowska A, Komrska V, Zimmermann R, Auerswald G, Engl W, Abbühl B, Pavlova BG, Ehrlich HJ. (2008) Pharmacokinetics, efficacy and safety of IMMUNATE solvent/detergent (IMMUNATE S/D) in previously treated patients with severe hemophilia A: results of a prospective, multicenter, open-label phase III study. *Acta Haematol.* 119(2):89–97.

2.3.2. Advate

1. Den Ulji, Mauser-Bunschoten EP, Roosendaal G, Schutgens R, Fischer K. (2009) Efficacy assessment of a new clotting factor concentrate in haemophilia A patients, including prophylactic treatment. *Haemophilia* 15(6):1215– 1218.
2. Khair K, Mazzucconi MG, Parra R, Santagostino E, Tsakiris DA, Hermans C, Oldenburg J, Spotts G, Steinitz-Trost K, Gringeri A. (2018) Pattern of bleeding in a large prospective cohort of haemophilia A patients: A three-year followup of the AHEAD (Advate in HaEmophilia A outcome Database) study. *Haemophilia* 24(1):85–96.
3. Luu H, Kriukov A, Stephens D, Gajek H, Berg R, Barker K, Spotts G, Ewenstein B. The safety and efficacy of ADVATE [Antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method (rAHF-PFM)] in routine clinical practice: results from post-authorization safety surveillance (PASS) in PUPs and PTPs following product switch. *Hemophilia 20008 World Congress*.
4. Mingot-Castellano ME, Parra R, Núñez R, Martorell M. (2018) Improvement in clinical outcomes and replacement factor VIII use in patients with haemophilia A after factor VIII pharmacokinetic-guided prophylaxis based on Bayesian models with myPKFIT®. *Haemophilia* 24(5):338–343.
5. Megías-Vericat J.E., Bonanad S., Haya S. et al. Bayesian pharmacokinetic-guided prophylaxis with recombinant factor VIII in severe or moderate haemophilia A. *Thrombosis Research* 174 (2019) 151–162.
6. Negrier C, Shapiro A, Berntorp E, et al. Surgical evaluation of a recombinant factor VIII prepared using a plasma/albumin-free method: efficacy and safety of Advate in previously treated patients. *Thromb.Haemost.* 2008; 100(2):217-223.
7. Oldenburg J, Baldacci E, Kurnik K. (2018) Four year bleeding frequency in haemophilia A patients on prophylaxis: data from AHEAD study in 22 countries. *Haemophilia* 24:95–96.
8. Oldenburg J., Ozelo M.C., Klamroth R., Guillet B., Khair K., Tsakiris D.A., Botha J., Fernandez A., Tang L., Santagostino E., Effectiveness, safety, and health-related quality of life outcomes in patients with hemophilia A receiving antihemophilic factor (recombinant) in a real-world setting: Results of a 6-year interim analysis of the AHEAD International study, *Haemophilia* (2020) 26 Supplement 4 (95-96).
9. Oldenburg J, Goudemand J, Valentino L, Richards M, Luu H, Kriukov A, Gajek H, Spotts G, Ewenstein B. (2010) Postauthorization safety surveillance of ADVATE [antihemophilic factor (recombinant), plasma/albumin-free method] demonstrates efficacy, safety and low-risk for immunogenicity in routine clinical practice. *Haemophilia* 16(6):866–877.
10. Takedani H. Continuous infusion during total joint arthroplasty in Japanese haemophilia A patients: comparison study among two recombinants and one plasma-derived factor VIII. *Haemophilia.* 2010; 16(5):740-746.
11. Tarantino MD, Collins PW, Hay CR, Shapiro AD, Gruppo RA, Berntorp E, Bray GL, Tonetta SA, Schroth PC, Retzios AD, Rogy SS, Sensel MG, Ewenstein BM. (2004) Clinical evaluation of an advanced category antihemophilic factor

prepared using a plasma/albumin-free method: pharmacokinetics, efficacy, and safety in previously treated patients with haemophilia A. *Haemophilia* 10(5):428–437.

12. Valentino LA, Mamonov V, Hellmann A, Quon DV, Chybicka A, Schroth P, Patrone L, Wong W-Y, Prophylaxis Study Group. (2012) A randomized comparison of two prophylaxis regimens and a paired comparison of on-demand and prophylaxis treatments in hemophilia A management. *J. Thromb. Haemost.* 10(3):359–367.
13. Yang R, Zhao Y, Sun J, et al. Safety and efficacy of plasma/albumin-free recombinant factor VIII for the treatment of previously treated patients with hemophilia A in China: A 6 month compassionate use study 377. *Haemophilia*. 2010; 16:32-33.
14. Zhang L, Zhao Y, Sun J, et al. Clinical observation on safety and efficacy of a plasma- and albumin-free recombinant factor VIII for on-demand treatment of Chinese patients with haemophilia A *Haemophilia*. 2011; 17(2):191-195.
15. Zhao Y, Hu Y, Jin J, Zhao X, Wang X, Wu R, Wu D, Yang R, Yang F, Hu Q, Wang J, Fang H, Engl W. Phase 4 Safety and Efficacy Study of Antihemophilic Factor (Recombinant) in Previously Treated Chinese Patients With Severe/Moderately Severe Hemophilia A. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021 Jan-Dec;27:1076029621989811. doi: 10.1177/1076029621989811. PMID: 33587652; PMCID: PMC7890741.

2.3.3. NovoEight

16. EMA, NovoEight – assessment report (EMA/612026/2013)(pdf) www.ema.europa.eu (data dostępu: maj 2020).
17. Lentz SR, Misgav M, Ozelo M, Salek SZ, Veljkovic D, Recht M, Cerqueira M, Tiede A, Brand B, Mancuso ME, Seremetis S, Lindblom A, Martinowitz U. (2013) Results from a large multinational clinical trial (guardianTM1) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in adolescent and adult patients with severe haemophilia A: safety and efficacy. *Haemophilia* 19(5):691–697.
18. Lentz SR., Cerqueira M., Janic D. et al. Interim results from a large multinational extension trial (guardianTM2) using turoctocog alfa for prophylaxis and treatment of bleeding in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia* (2016), 1–5.
19. Lentz SR., Janic D., Kavakli K. et al. Long-term safety and efficacy of turoctocog alfa in prophylaxis and treatment of bleeding episodes in severe haemophilia A: Final results from the guardian 2 extension trial. *Haemophilia*. 2018;1–4.
20. Ozelo M, Chowdary P, Regnault A, Busk AK. (2015) Impact of severe haemophilia A on patients' health status: results from the guardian(TM) 1 clinical trial of turoctocog alfa (NovoEight®) . *Haemophilia* 21(4):451–457.
21. Ozelo M., Misgav m., Karim A. et al. Long-term patterns of safety and efficacy of bleeding prophylaxis with turoctocog alfa (NovoEight) in previously treated patients with severe haemophilia A: interim results of the guardianTM2 extension trial. *Haemophilia* (2015), 21, e411--e455.
22. Santiagostino E., Lentz SR., Misgav M. et al. Safety and efficacy of turoctocog alfa (NovoEight) during surgery in patients with haemophilia A: results from the multinational guardianTM clinical trials. *Haemophilia* (2015), 21, 34–40.
23. Santiagostino E., Lentz Busk AK., et al. Assessment of the impact of treatment on quality of life of patients with haemophilia A at different ages: insights from two clinical trials on turoctocog alfa. *Haemophilia* (2014), 20, 527–534.
24. Wu R, Sun J, Xu W, Hu Q, Li W, Xiao J, Yang F, Zeng X, Zeng Y, Zhou J, Matytsina I, Zhang S, Pluta M, Yang R. Safety and Efficacy of Turoctocog Alfa in the Prevention and Treatment of Bleeding Episodes in Previously Treated Patients from China with Severe Hemophilia A: Results from the Guardian 7 Trial. *Ther Clin Risk Manag.* 2020 Jun 23;16:567-578.
25. John MJ, Chakrabarti P, Apte S, Bhattacharyya M, S C, Hansen T, Kolla R, Ross C, Seth T, Siddharthan N, Abraham A. Turoctocog alfa is safe for the treatment of Indian patients with hemophilia A: Guardian 10 trial results. *Res Pract Thromb Haemost.* 2020 Oct 22;4(8):1324-1330. doi: 10.1002/rth2.12441.

2.3.4. Afstyla

26. Mahlangu J, Kuliczowski K, Karim FA, Stasyshyn O, Kosinova MV, Lepatan LM, Skotnicki A, Boggio LN, Klamroth R, Oldenburg J, Hellmann A, Santagostino E, Baker RI, Fischer K, Gill JC, P'Ng S, Chowdary P, Escobar MA, Khayat CD,

Rusen L, Bensen-Kennedy D, Blackman N, Limsakun T, Veldman A, Ledger KSt, Pabinger I. Efficacy and safety of rVIII-Singlechain: Results of a phase 1/3 multicenter clinical trial in severe hemophilia A. *Blood* 2016; 128(5):630-637.

2.3.5. Elocta

27. Mahlangu J, Powell JS, Ragni MV, Chowdary P, Josephson NC, Pabinger I, Hanabusa H, Gupta N, Kulkarni R, Fogarty P, Perry D, Shapiro A, Pasi KJ, Apte S, Nestorov I, i in. (2014) Phase 3 study of recombinant factor VIII Fc fusion protein in severe hemophilia A. *Blood* 123(3):317–325.
28. Mahlangu J., Ragni M., Gupta N. et al. Long-acting recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) for perioperative haemostatic management in severe haemophilia A. *Thrombosis and Haemostasis* 116.1/2016.
29. Nolan B, Mahlangu J, Perry D, Young G, Liesner R, Konkle B, Rangarajan S, Brown S, Hanabusa H, Pasi KJ, Pabinger I, Jackson S, Cristiano LM, Li X, Pierce GF, i in. (2016) Long-term safety and efficacy of recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII-Fc) in subjects with haemophilia A. *Haemophilia* 22(1):72–80.
30. Nolan B, Mahlangu J. Pabinger I. et al. Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the treatment of severe haemophilia A: Final results from the ASPIRE extension study. *Haemophilia*. 2020;00:1–9.
31. Shapiro AD., Mahlangu J., Perry D. et al. Treatment of bleeding episodes with recombinant factor VIII Fc fusion protein in A-LONG study subjects with severe haemophilia A. *Haemophilia* (2017), 1–8.
32. Wyrwich KW., Krishnan S., Auguste P. et al. Changes in health-related quality of life with treatment of longer-acting clotting factors: results in the A-LONG and B-LONG clinical studies. *Haemophilia* (2016), 1–7.

2.4. Publikacje wykluczone – Adynovi®

33. Brand B, Gruppo R, Wynn TT, Griskevicius L, Lopez Fernandez MF, Chapman M, Dvorak T, Pavlova BG, Abbuehl BE. Efficacy and safety of pegylated full-length recombinant factor VIII with extended half-life for perioperative haemostasis in haemophilia A patients. *Haemophilia*. 2016 Jul;22(4):e251-8. (inne/analiza cząstkowa do badania 261204)
34. Brand B., Gruppo R., Wynn T.T., Griskevicius L., Fernandez M.F.L., Greblikas F., Dvorak T., Patrone L., Fuerlinger M., Abbuehl B.E. Initial results of a clinical trial evaluating a full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life for the perioperative control of hemostasis in hemophilia A *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2015) 13 SUPPL. 2 (349-350). (inne/ analiza cząstkowa do badania 261204)
35. Brand B., Gruppo R.A., Wynn T.T., Griskevicius L., Fernandez M.F.L., Dvorak T., Patrone L., Abbuehl B.E. Perioperative efficacy of an extended half-life, pegylated, full-length, recombinant factor VIII (BAX 855) in individual procedures *Blood* (2015) 126:23 (2299). (inne/ analiza cząstkowa do badania 261204)
36. Gruppo R., Wynn T., López-Fernández M., Engl W., Sharkhawy M., Tangada S. Perioperative hemostasis with an extended half-life, full-length, pegylated, recombinant factor VIII in patients with hemophilia A *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis* (2017) 1 Supplement 2 (11). (inne/ duplikacja danych)
37. Ma A., Klamroth R, Manco-Johnson MJ et al. Characteristics of Patients without Bleeding in a Pivotal Trial of Extended Half-Life, Pegylated, Full-length Recombinant Factor VIII (BAX 855) in the Treatment of Hemophilia A, 62 nd ASH Annual Meeting & Exposition, December 2015, A1105 (inne/ analiza w podgrupach dla badania PROLONG_ATE, pacjenci u których nie wystąpiły krwawienia)
38. Nogami K, Shima M, Fukutake K, Fujii T, Taki M, Matsushita T, Higasa S, Sato T, Sakai M, Arai M, Uchikawa H, Engl W, Abbuehl B, Konkle BA. Efficacy and safety of full-length pegylated recombinant factor VIII with extended half-life in previously treated patients with hemophilia A: comparison of data between the general and Japanese study populations. *Int J Hematol*. 2017 Nov;106(5):704-710. (inne/ analiza w podgrupach dla badania PROLONG_ATE, populacja azjatycka)
39. You CW, Baek HJ, Park SK, Park YS, Shin HJ, Engl W, Tangada S. Subgroup analysis of a phase 2/3 study of rurioctocog alfa pegol in patients with severe hemophilia A: efficacy and safety in previously treated Korean patients. *Blood Res*. 2019 Sep;54(3):198-203. (inne/ analiza w podgrupach dla badania PROLONG_ATE, subpopulacja Azjatycka)

2.5. Publikacje wykluczone- Afstyla®

40. Stasyshyn O, Djambas Khayat C, Iosava G, Ong J, Abdul Karim F, Fischer K, Veldman A, Blackman N, Ledger K, Pabinger I. Safety, efficacy and pharmacokinetics of rVIII-SingleChain in children with severe hemophilia A: results of a multicenter clinical trial. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH* 2017; 15(4):636-644 (nieadekwatna populacja)
41. Zhang Y, Roberts J, Tortorici M, et al. Population pharmacokinetics of recombinant coagulation factor VIII-SingleChain in patients with severe hemophilia A. *J Thromb Haemost.* 2017;15(6):1106-1114. doi:10.1111/jth.13662 (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
42. Klamroth R, Simpson M, von Depka-Prondzinski M, et al. Comparative pharmacokinetics of rVIII-SingleChain and octocog alfa (Advate®) in patients with severe haemophilia A. *Haemophilia.* 2016;22(5):730-738. doi:10.1111/hae.12985 (nieadekwatne punkty końcowe)
43. Olivieri M, Sommerer P, Maro G, Yan S. Assessing prophylactic use and clinical outcomes in hemophilia A patients treated with rVIII-SingleChain and other common rFVIII products in Germany. *Eur J Haematol.* 2020;104(4):310-317. doi:10.1111/ejh.13378 (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
44. Yan S, Maro GS, Desai V, Simpson ML. A Real-World Analysis of Commonly Prescribed FVIII Products Based on U.S. Medical Charts: Consumption and Bleeding Outcomes in Hemophilia A Patients [published online ahead of print, 2020 Aug 21]. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;1-8. doi:10.18553/jmcp.2020.20199 (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
45. Simpson ML, Desai V, Maro GS, Yan S. Comparing Factor Use and Bleed Rates in U.S. Hemophilia A Patients Receiving Prophylaxis with 3 Different Long-Acting Recombinant Factor VIII Products. *J Manag Care Spec Pharm.* 2020;26(4):504-512. doi:10.18553/jmcp.2020.19318 (nieadekwatny typ badania – retrospektywne)
46. Al-Salama ZT, Scott LJ. Lonoctocog Alfa: A Review in Haemophilia A [published correction appears in *Drugs.* 2018 Mar 3;:]. *Drugs.* 2017;77(15):1677-1686. doi:10.1007/s40265-017-0815-0 (nieadekwatny typ badania - opracowanie wtórne)

2.6. Publikacje wykluczone – pozostałe komparatory

1. Wu R, Sun J, Xiao J, Liu Y, Xue F, Wang H, Tang L, Zhao Y, Li K, Yang R, Hu Y, Luke K-H, Poon M-C, Blanchette VS, Usuba K, i in. (2017) A prospective study of health-related quality of life of boys with severe haemophilia A in China: comparing on-demand to prophylaxis treatment. *Haemophilia* 23(3):430–436 (nieadekwatna interwencja – brak info o rodzaju cz VIII)
2. Blanchette VS, Shapiro AD, Liesner RJ, Hernandez NF, Warrior I, Schroth PC, Spotts G, Ewenstein BM. (2008) Plasma and albumin-free recombinant factor VIII: pharmacokinetics, efficacy and safety in previously treated pediatric patients. *J Thromb.Haemost.* 6(8):1319–1326 (nieadekwatna populacja).
3. Pasca S, Milan M, Sarolo L, Zanon E. (2017) PK-driven prophylaxis versus standard prophylaxis: When a tailored treatment may be a real and achievable cost-saving approach in children with severe hemophilia A. *Thrombosis Research* 157:58–63 (nieadekwatny typ badania - retrospektywne).
4. Taki M, Fukutake K, Matsushita T, Nogami K, Shima M, Yoshioka A, Takamatsu J, Arai M, Takagi H, Uchikawa H, Engl W, Shirahata A. (2018) Inhibitor development, safety, and efficacy of Advate® in previously untreated patients with hemophilia A in a postmarketing surveillance in Japan. *Int. J. Hematol* (nieadekwatna populacja).
5. Blazek B, Ptoszkova H, Kuhn T. Four years of experience with administration of the recombinant factor VIII Advate(registered trademark) in children 681. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(82):510 (nieadekwatny typ badania - streszczenie).
6. Pasca s., Zanon E.: Savings without changing: How to use the MyPKfit® device to improve treatment strategies in a cohort of patients with haemophilia A. *Thrombosis Research* 183 (2019) 1–3 (nieadekwatny typ badania-retrospektywne).
7. Di PJ, Smith M, Mannucci P, et al. ReFacto(R) and Advate(R): a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in patients with hemophilia A *Transfusion.* 2006; 46:11a (inne- streszczenie).
8. Di PJ, Smith MP, Klamroth R, et al. ReFacto and Advate: a single-dose, randomized, two-period crossover pharmacokinetics study in subjects with haemophilia A. *Haemophilia.* 2007; 13(2):124-130 (nieadekwatne punkty końcowe).

9. Tang M, Wierup P, Terp K, et al. Cardiac surgery in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15(1):101-107 (nieadekwatny typ badania- seria przypadków).
10. Gruppo R, Collins P, Shapiro A, et al. Long-term clinical evaluation of safety, efficacy and immunogenicity of rFVIII plasma/albumin-free method (RAHF-PFM) in previously treated patients - final report. XXVII International Congress of the World Federation of Hemophilia (inne-streszczenie).
11. Valentino LA, Recht M, Dipaola J, et al. Experience with a third generation recombinant factor VIII concentrate (Advate) for immune tolerance induction in patients with haemophilia A *Haemophilia*. 2009; 15(3):718-726 (nieadekwatna interwencja).
12. Spotts G, Luu H, Stephens D, et al. Prospective advate immune tolerance induction registry (pair): Collecting real-world experience with plasma/albumin-free recombinant Nlii 733. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):524 (nieadekwatna interwencja).
13. Spotts G, Luu H, Wu L, et al. Prospective Advate immune tolerance induction registry (PAIR): An update 392. *Haemophilia*. 2010; 16:78 (nieadekwatna interwencja).
14. Spotts GD, Luu H, Yamamoto L, et al. Prospective ADVATE immune tolerance induction registry (PAIR): Results of an interim analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:965-966 (nieadekwatna interwencja).
15. Matsushita T, Hanabusa H, Fukutake K, et al. Prospective advate immune tolerance registry (PAIR) in JPNese hemophilia a patients with inhibitors: An interim report. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:469 (nieadekwatna interwencja).
16. Bacon CL, Singleton E, Brady B, et al. Low risk of inhibitor formation in haemophilia A patients following en masse switch in treatment to a third generation full length plasma and albumin-free recombinant factor VIII product (ADVATE(R)). *Haemophilia*. 2011; 17(3):407-411 (nieadekwatna interwencja).
17. Bacon CL, Singleton EE, White B, et al. Low incidence of factor VIII inhibitor development in the Dublin haemophilia a population following FVIII product switch 726. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(82):521 (inne-streszczenie).
18. Marcucci M., Cheng J., Oldenburg J., Schoenig-Diesing C., Matovinovic E., Romanov V., Thabane L., Iorio A. Meta-analysis of Post Authorization Safety Studies: Worldwide postmarketing surveillance of hemophilia A patients treated with antihemophilic factor recombinant plasma/albumin-free method rAHF-PFM. *Journal of Thrombosis and Haemostasis* (2013) 11 SUPPL. 2 (1075-1076) (nieadekwatny typ badania- opracowanie wtórne)
19. Oldenburg J, Zimmermann R, Huth-Kühne A, Kurnik K, Klamroth R, Abraham I, Brondke Recruitment update of AHEAD. *Hamostaseologie*. 2013;33 Suppl 1:S56-60 (nieadekwatne punkty końcowe- brak wyników).
20. Karimi M, Eshghi P, Safarpour MM, Haghpanah S, Meshksar A, Zahedi Z, Habibpanah B. (2018) Modified Primary Prophylaxis in Previously Untreated Patients With Severe Hemophilia A in Iran. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 40(3):188–191 (nieadekwatna populacja).
21. Gouw SC, van der Born JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11):4693–4697 (nieadekwatna interwencja- brak info dotyczącej rodzaju cz VIII).
22. Mulcahy R, Walsh M, Scully MF. Retrospective audit of a continuous infusion protocol for haemophilia A at a single haemophilia treatment centre. *Haemophilia*. 2005; 11(3):208-215 (nieadekwatny typ badania - retrospektywne).
23. Rivard GE, Rothschild C, Toll T, et al. Immune tolerance induction in hemophilia a patients with inhibitors by treatment with recombinant factor VIII. (in fact): A retrospective non-interventional study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; 9:118-119 (nieadekwatna populacja)
24. Powell JS, Nugent DJ, Harrison JA, et al. Safety and pharmacokinetics of a recombinant factor VIII wttth pegylated liposomes in severe hemophilia A. *J Thromb.Haemost.* 2008; 6(2):277-283 (nieadekwatne punkty końcowe).
25. Spira J, Plyushch OP, Andreeva TA, et al. Evaluation of liposomal dose in recombinant factor VIII reconstituted with pegylated liposomes for the treatment of patients with severe haemophilia A *Thromb.Haemost.* 2008; 100(3):429-434 (nieadekwatne punkty końcowe).
26. Li C, Zhang X, Zhao Y, Wu R, Hu Q, Xu W, Sun J, Yang R, Li X, Zhou R, Lian S, Gu J, Wu J, Hou Q. (2017) Longterm efficacy and safety of prophylaxis with recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: a multi-center, retrospective, non-interventional, phase IV (ReCARE) study. *Curr Med Res Opin* 33(7):1223–1230 (nieadekwatny typ badania - retrospektywne).

27. Li C, Zhang X, Zhao Y, Wu R, Hu Q, Xu V, Sun J, Yang R, Li X, Zhou R, Lian S, Gu J, Wu J, Hou Q. (2017) Status and trend analysis of prophylactic usage of recombinant factor VIII in Chinese pediatric patients with hemophilia A: ReCare - a retrospective, phase IV, non-interventional study. *Curr Med Res Opin* 33(9):1571–1578 (nieadekwatny typ badania- retrospektywne).
28. Humphries T.J., Rauchensteiner S., Tückmantel C. et al.: Sucrose-Formulated Recombinant Factor VIII Dosing Flexibility in Prophylaxis Regimens: Experience from Postmarketing Surveillance Studies. Hindawi Publishing Corporation, *Advances in Hematology*, Volume 2015, Article ID 431268, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2015/431268> (nieadekwatny typ publikacji- -opracowanie wtórne).
29. Fukutake K, Arai M, Inaba H, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinate) in previously treated patients with haemophilia A. 2005 (inne - język publikacji-japoński).
30. Yoshioka A, Fukutake K, Arai M, et al. A multi-center post-marketing surveillance study of recombinant factor VIII (recombinate) in previously treated patients wnh haemophilia A. 2004 (inne -język publikacji-japoński).
31. Gouw SC, van der Born JG, Auerswald G, et al. Recombinant versus plasma-derived factor VIII products and the development of inhibitors in previously untreated patients with severe hemophilia A: the CANAL cohort study. *Blood*. 2007; 109(11):4693—4697 (nieadekwatna interwencja- brak info dotyczącej rodzaju cz VIII).
32. Rocino A Papa ML, Salerno E, et al. Immune tolerance induction in haemophilia A patients with high- responding inhibitors to factor VIII: experience at a single institution. *Haemophilia: The Official Journal of the World Federation of Hemophilia*. 2001; 7(1):33-38 (nieadekwatna interwencja).
33. Rocino A, Santagostino E, Mancuso ME, et al. Immune tolerance induction with recombinant factor VIII in hemophilia A patients wnh high responding inhibnors. *Haematologica*. 2006; 91(4):558-561 (nieadekwatna interwencja).
34. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thrombosis and Haemostasis*. 1998; 80(5):779-783 (nieadekwatna interwencja).
35. Kempton CL, Soucie JM, Abshire TC. Incidence of inhibitors in a cohort of 838 males with hemophilia A previously treated with factor VIII concentrates. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(12):2576-2581 (nieadekwatny typ badania- retrospektywne).
36. Klukowska A, Komrska V, Jansen M, et al. Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients during prophylaxis, on-demand treatment and surgical procedures, with Octanate(R): interim report from an ongoing prospective clinical study. *Haemophilia*. 2011; 17(3):399-406 (nieadekwatna populacja).
37. Klukowska A, Komrska V, Vdovin V, Pavlova A, Jansen M, Lowndes S, Belyanskaya L, Walter O, Laguna P. (2018) Low incidence of factor VIII inhibitors in previously untreated patients with severe haemophilia A treated with octanate® : Final report from a prospective study. *Haemophilia* 24(2):221–228 (nieadekwatna populacja).
38. Khair K, Baker K, Henderson L, et al. Octanate™ for immune tolerance in three children with resistant inhibitors: a single centre experience. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120 (nieadekwatna interwencja).
39. Zozulya NI. Treatment of haemophilia A patients with inhibitors and a poor prognosis: ITI with octanate(registered trademark) 762. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 7(S2):1127-1128 (nieadekwatna interwencja).
40. Svirin P, Vdovin V, Shiller E, et al. Interim results of immune tolerance induction in children with an inhibitory form of hemophilia A. *Haemophilia*. 2008; 14(suppl 2):1-120 (nieadekwatna interwencja).
41. Vorobyev P, Borisenko O, Zozulya N, et al. Evaluation of OoL in the treatment of hemophilia A patients with inhibitors before and after ITI therapy wth Octanate(registered trademark) 396. *Haemophilia*. 2010; 16:34 (nieadekwatna interwencja).
42. Gringeri A, Monzini M, Tagariello G, et al. Occurrence of inhibitors in previously untreated or minimally treated patients with haemophilia A after exposure to a plasma-derived solvent-detergent factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 2006; 12(2):128-132 (nieadekwatny typ badania- retrospektywne).
43. Saez A, Bosh N, Boadas N, et al. Pharmacokinetics and acute tolerance of a double virus inactivated plasma derwed factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 1999; 5(4):260-265 (nieadekwatne punkty końcowe).
44. Santagostino E, Mannucci PM, Gringeri A, et al. Transmission of parvovirus B19 by coagulation factor concentrates exposed to 100(degrees)C heat after lyophilization 2220. *Transfusion*. 1997; 37(5):517-522 (nieadekwatne punkty końcowe).

45. Klukowska A, Szczepański T, Vdovin V, Knaub S, Jansen M, Liesner R. (2016) Novel, human cell line-derived recombinant factor VIII (Human-cl rhFVIII, Nuwiq®) in children with severe haemophilia A: efficacy, safety and pharmacokinetics. *Haemophilia* 22(2):232–239 (nieadekwatna populacja).
46. Valentino LA, Negrier C, Kohla G, Tiede A, Liesner R, Hart D, Knaub S. (2014) The first recombinant FVIII produced in human cells--an update on its clinical development programme. *Haemophilia* 20 Suppl 1:1–9 (nieadekwatna populacja).
47. Sande CM., Al-Huniti A. Eyck PT. Impact of the Survey of Inhibitors in Plasma-Product Exposed Toddlers (SIPPET) study and its post hoc analyses on clinical practice in the United States: A survey of Haemophilia and Thrombosis Research Society members. *Haemophilia*. 2019;00:1–9 (nieadekwatna populacja).
48. Peyvandi F., Mannucci PM., Garagiola I., El-Beshlawy A. A Randomized Trial of Factor VIII and Neutralizing Antibodies in Hemophilia A. *NEJM*, 374;21. May 26, 2016 (nieadekwatna populacja).
49. Delavenne X(1), Ollier E(1), Lienhart A(2), Dargaud Y(2). A new paradigm for personalized prophylaxis for patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2020 Feb 26. doi: 10.1111/hae.13935 (nieadekwatny typ badania – opracowanie wtórne).
50. Pocoski J., Li N., Ayyagari R., Church N., Maas Enriquez M., Xiang Q., Kelkar S., Du EX., Wu EQ., Xie J. Matching-adjusted indirect comparisons of efficacy of BAY 81-8973 vs two recombinant factor VIII for the prophylactic treatment of severe hemophilia A. *J Blood Med*. 2016 Jul 4;7:129-37. doi: 10.2147/JBM.S104074 (nieadekwatny typ badania – opracowanie wtórne).
51. Kulkarni R, Karim FA, Glamocanin S, Janic D, Vdovin V, Ozelo M, Rageliene L, Carboni E, Laguna P, Dobaczewski G, Seremetis S, Lindblom A, Santagostino E. (2013) Results from a large multinational clinical trial (guardianTM3) using prophylactic treatment with turoctocog alfa in paediatric patients with severe haemophilia A: safety, efficacy and pharmacokinetics. *Haemophilia* 19(5):698–705 (nieadekwatna populacja).
52. Young G, Mahlangu J, Kulkarni R, Nolan B, Liesner R, Pasi J, Barnes C, Neelakantan S, Gambino G, Cristiano LM, Pierce GF, Allen G. (2015) Recombinant factor VIII Fc fusion protein for the prevention and treatment of bleeding in children with severe hemophilia A. *J. Thromb. Haemost.* 13(6):967–977 (nieadekwatna populacja).
53. Oldenburg J., Kulkarni R., Srivastava A. et al. Improved joint health in subjects with severe haemophilia A treated prophylactically with recombinant factor VIII Fc fusion protein. *Haemophilia*. 2018 Jan;24(1):77-84 (nieadekwatne punkty końcowe).
54. Sattler L., Raissi A., Fornoff D., Gérout AC., Feugeas O., Grunebaum L., Desprez D. Switch vers un facteur VIII recombinant fusionné avec un fragment Fc. Expérience chez 30 patients hémophiles A. *Ann Biol Clin* 2020 ; 78 (1) : 35-46 (inne - język publikacji- francuski).
55. Powell J.S., Josephson N.C., Quon D. et al. Safety and prolonged activity of recombinant factor VIII Fc fusion protein in hemophilia A patients. *Blood*, 29 March 2012, Volume 119, Number 13 (nieadekwatny typ badania).
56. Quon D., Klamroth R., Kulkarni R. et al. Low bleeding rates with increase or maintenance of physical activity in patients treated with recombinant factor VIII Fc fusion protein (rFVIII Fc) in the A-LONG and Kids A-LONG Studies. *Haemophilia* (2016), 1–4 (nieadekwatne punkty końcowe).
57. Iorio A., Krishnan S., Myren K.J. et al. Indirect comparisons of efficacy and weekly factor consumption during continuous prophylaxis with recombinant factor VIII Fc fusion protein and conventional recombinant factor VIII products. *Haemophilia* (2017), 1–9 (nieadekwatny typ publikacji- opracowanie wtórne).
58. Oldenburg J., Hay C., Jiménez-Yuste V. et al. Design of a prospective observational study on the effectiveness and realworld usage of recombinant factor VIII Fc (rFVIII Fc) compared with conventional products in haemophilia A: the A-SURE study. *BMJ Open* 2019;9:e028012. doi:10.1136/ (nieadekwatny typ publikacji- brak wyników).
59. Brackmann H-H, Twenty years of treatment with Beriate® P, *Thromb Res* (2013) (nieadekwatny typ publikacji- opracowanie wtórne).
60. Klamroth R, et al, Long-term efficacy and safety of a pasteurized, plasma-derived factor VIII concentrate (Beriate® P) in patients with haemophilia A. *Thromb Res* (2014), <http://dx.doi.org/10.1016/j.thromres.2013.10.015> (nieadekwatny typ badania- retrospektywne).
61. Courter SG, Bedrosian CL. Clinical evaluation of B-domain deleted recombinant factor VIII in previously untreated patients. *Semin Hematol*. 2001 Apr;38(2 Suppl 4):52-9 (nieadekwatna populacja).
62. Franchini., Coppola A., Rocino A. Systematic Review of the Role of FVIII Concentrates in Inhibitor Development in Previously Untreated Patients with Severe Hemophilia A: A 2013 Update. *Semin Thromb Hemost* 2013;39:752–766 (nieadekwatny typ badania – opracowanie wtórne).

63. Rea C., Dunkerley A., Sørensen B., Rangarajan S. Pharmacokinetics, coagulation factor consumption and clinical efficacy in patients being switched from full-length FVIII treatment to B-domain-deleted r-FVIII and back to full-length FVIII. *Haemophilia* (2009), 15, 1237–1242 (nieadekwatny typ badania – badanie retrospektywne).
64. Dhillon S. (2012) Octocog alfa, antihaemophilic factor (recombinant), plasma/albumin free method (Advate®): a review of its use in the management of patients with haemophilia A. *Drugs* 72(7):987–1007. (nieadekwatny typ publikacji- opracowanie wtórne).
65. Driesslerer F., Miguelinob M.G., Piercea G.F. et al. Evaluation of recombinant factor VIII Fc (Eloctate) activity by thromboelastometry in a multicenter phase 3 clinical trial and correlation with bleeding phenotype. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2017, 28:540–550 (nieadekwatny typ badania- opracowanie wtórne).
66. Nugent D., O’Mahony B., Dolan G. Value of prophylaxis vs on-demand treatment: Application of a value framework in hemophilia. *Haemophilia*. 2018;1–11 (nieadekwatny typ badania- opracowanie wtórne).
67. Rotaa m., Cortesia P.A., Steinitz-Trost K.N. et al. Meta-analysis on incidence of inhibitors in patients with haemophilia A treated with recombinant factor VIII products. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2017, 28:00–00 (nieadekwatny typ badania – opracowanie wtórne).
68. Tiede A. Half-life extended factor VIII for the treatment of hemophilia A. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 13 (Suppl. 1): S176–S179 (nieadekwatny typ publikacji-opracowanie wtórne).
69. Oldenburg J., Zimmermann R., Huth-Kühne A., Kurnik K., Klamroth R., Abraham I., Brondke H., Pirck M., Engl W., Reininger A., Spotts G. Long-term registry on joint health and quality of life recruitment update of AHEAD. *Hamostaseologie* (2013) 33:SUPPL.1 (S56-S60). (inne - nieadekwatny cel badania).
70. Mahlangu J. rFVIII Fc for hemophilia A prophylaxis. *Expert Rev Hematol*. 2018 Dec;11(12):937-943 (nieadekwatny typ publikacji – opracowanie wtórne).
71. Collins PW, Bjorkman S, Fischer K, Blanchette V, Oh M, Schroth P, Fritsch S, Casey K, Spotts G, Ewenstein BM. (2010) Factor VIII requirement to maintain a target plasma level in the prophylactic treatment of severe hemophilia A: influences of variance in pharmacokinetics and treatment regimens. *J Thromb. Haemost.* 8(2):269–275 (nieadekwatne punkty końcowe).
72. Manco-Johnson MJ, Abshire TC, Shapiro AD, Riske B, Hacker MR, Kilcoyne R, Ingram JD, Manco-Johnson ML, Funk S, Jacobson L, Valentino LA, Hoots WK, Buchanan GR, DiMichele D, Recht M, et al. (2007) Prophylaxis versus episodic treatment to prevent joint disease in boys with severe hemophilia. *N Engl J Med* 357(6):535–544 (nieadekwatna populacja).
73. Sharathkumar A, Lillicrap D, Blanchette VS, Kern M, Leggo J, Stain AM, Brooker L, Carcao MD. (2003) Intensive exposure to factor VIII is a risk factor for inhibitor development in mild hemophilia A. *J Thromb. Haemost.* 1(6):1228–1236 (nieadekwatna populacja).
74. Yee TT, Beeton K, Griffioen A, Harrington C, Miners A, Lee CA, Brown SA. (2002) Experience of prophylaxis treatment in children with severe haemophilia 1822. *Haemophilia* 8(2):76–82 (nieadekwatna interwencja – brak info odnośnie do rodzaju cz. VIII).
75. Aznar, J A; Garcia-Dasi, M; Perez-Alenda, S; Marco, A; Jaca, M; Moret, A; Querol, F. Secondary prophylaxis vs. on-demand treatment to improve quality of life in severe adult haemophilia A patients: a prospective study in a single centre. *Vox Sang.* 2014. Jan;106(1):68-74 (nieadekwatna populacja).
76. Brand B.; Tiede A.; Landorph A. The influence of hepatitis C on annualized bleeding rates in patients with severe haemophilia a receiving turoctocog alfa prophylaxis. *Haemophilia*. 2015;21:48-49 (inne - nieadekwatny cel badania).
77. Carcao M.D.; Avila L.; Leissingner C.; Blanchette V.S.; Aledort L. An International Prophylaxis Study Group (IPSG) survey of prophylaxis in adults with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2017;23:e447-e450 (nieadekwatna populacja).
78. Fogarty P.; Powell J.; Kruse-Jarres R.; Lin J.; Mahlangu J.; Perry D.; McRae S.; Potts J.; Li S.; Brennan A.; Pierce G.F. Analysis of baseline characteristics and 5-day dosing interval with rFVIII Fc in the phase 3 along study. *American Journal of Hematology*. 2014;89 (nieadekwatne punkty końcowe).
79. Gupta, Sweta; Siddiqi, Azfar-EAlam; Soucie, J Michael; Manco-Johnson, Marilyn; Kulkarni et al. The effect of secondary prophylaxis versus episodic treatment on the range of motion of target joints in patients with haemophilia. *Br J Haematol*. 2013, May;161(3):424-33 (nieadekwatna populacja)
80. Hilliard, P; Zourikian, N; Blanchette, V; Chan, A; Elliott, B et al. Musculoskeletal health of subjects with hemophilia A treated with tailored prophylaxis: Canadian Hemophilia Primary Prophylaxis (CHPS) Study. *J Thromb Haemost.* 2013 Mar;11(3):460-6 (nieadekwatna populacja).

81. Peyvandi, F; Mannucci, P M. SIPPET: methodology, analysis and generalizability. *Haemophilia*. 2017,May;23(3):353-361 (nieadekwatna interwencja – różne cz. VIII).
82. Verma S.P.; Dutta T.K.;Mahadevan S.; Nalini P.; Basu D. A randomized study of very low-dose factor VIII prophylaxis in severe haemophilia - A success story from a resource limited country. *Haemophilia*. 2016;22:342-348 (nieadekwatna populacja).

3. SPIS TABEL

Tabela 1. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla Adynovi®	4
Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla Adynovi®	4
Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase dla Adynovi®	4
Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie <i>clinicaltrials.gov</i> dla Adynovi®	4
Tabela 5. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla Afstyla®	4
Tabela 6. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla Afstyla®	4
Tabela 7. Strategia wyszukiwania w bazie EmBase dla Afstyla®	5
Tabela 8. Strategia wyszukiwania w bazie PubMed dla pozostałych komparatorów	5
Tabela 9. Strategia wyszukiwania w bazie The Cochrane Library dla pozostałych komparatorów	6
Tabela 10. Strategia wyszukiwania w bazie Embase dla pozostałych komparatorów	6
Tabela 11. Charakterystyka badania <i>PROLONG_ATE</i>	12
Tabela 12. Charakterystyka badania <i>261204</i>	13
Tabela 13. Charakterystyka badania <i>PROPEL</i>	15
Tabela 14. Charakterystyka badania <i>CONTINUATION</i>	17
Tabela 15. Charakterystyka badania <i>Mingot-Castellano 2018</i>	19
Tabela 16. Charakterystyka badania <i>Megias-Vericat 2019</i>	20
Tabela 17. Charakterystyka badania <i>AHEAD</i>	21
Tabela 18. Charakterystyka badania <i>ADVATE PASS EU/USA</i>	23
Tabela 19. Charakterystyka badania <i>Den Uijl 2009</i>	24
Tabela 20. Charakterystyka badania <i>Tarantino 2004</i>	26
Tabela 21. Charakterystyka badania <i>Valentino 2012</i>	27
Tabela 22. Charakterystyka badania <i>Negrier 2008</i>	29
Tabela 23. Charakterystyka badania <i>Zhang 2011</i>	31
Tabela 24. Charakterystyka badania <i>Takedani 2010</i>	32
Tabela 25. Charakterystyka badania <i>Zhao 2021</i>	33
Tabela 26. Charakterystyka badania <i>Nemes 2008</i>	35
Tabela 27. Charakterystyka badania <i>GUARDIAN 1</i>	37
Tabela 28. Charakterystyka badania <i>GUARDIAN-2</i>	38
Tabela 29. Charakterystyka badania <i>GUARDIAN 7</i>	39
Tabela 30. Charakterystyka badania <i>GUARDIAN 10</i>	42
Tabela 31. Charakterystyka badania <i>A-LONG</i>	43
Tabela 32. Charakterystyka badania <i>ASPIRE (przedłużenia badania A-LONG i KIDS-A-LONG)</i>	45
Tabela 33. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”	49
Tabela 34. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias” - <i>PROPEL</i>	49
Tabela 35. Ocena ryzyka błędu systematycznego badań RCT zgodnie z <i>The Cochrane Collaboration’s tool for assesing risk of bias</i>	50
Tabela 36. Ocena jakości badań w skali NICE-dla interwencji	52
Tabela 37. Ocena jakości badań w skali NICE-dla komparatorów	52

Tabela 38. Skala <i>Newcastle - Ottawa Scale</i> (NOS) dla badań kohortowych	55
Tabela 39. Ocena wiarygodności badań w skali NOS	56
Tabela 40. Ocena jakości przeglądów systematycznych w oparciu o skalę AMSTAR 2 (Graf et al. 2020)	57

4. SPIS WYKRESÓW

Wykres 1. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA dla Adynovi®	9
Wykres 1. Diagram opisujący wyniki wyszukiwania publikacji (PRISMA) dla Afstyla®	10
Wykres 2. Diagram opisujący proces selekcji publikacji do przeglądu systematycznego zgodnie z PRISMA dla pozostałych komparatorów	11