



CERTARA

INAR

**Veyvondi® (wonikog alfa) w leczeniu dorosłych
pacjentów z chorobą von Willebranda (ang. von
Willebrand Disease, VWD)
Analiza efektywności klinicznej**

Wykonawca:
Instytut Arcana
a CERTARA Company

Dane kontaktowe:
ul. Kuklińskiego 17
30-720 Kraków
tel./fax +48 12 26 36 038

Analiza wykonana na zlecenie:
Takeda Pharma sp. z o.o.

Kraków, październik 2025 r.

© Instytut Arcana a CERTARA Company
Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach,
jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego
fragmentów wymaga zgody właściciela praw
majątkowych oraz podania źródła.

Zleceniodawca	TAKEDA Pharma sp. z o. o.	Ul. Prosta 68, 00-838 Warszawa Telefon: + 48 22 608 13 00 Fax :+ 48 22 608 13 03
Wykonawca	Instytut Arcana a CERTARA Company	ul. Kuklińskiego 17 30-720 Kraków Tel./fax. +48 12 263 60 38
Data ukończenia analizy	Październik 2025 r.	

Autorzy analizy

Imię i nazwisko	Wkład w przygotowanie analizy
[REDACTED]	- Opracowanie i korekta dokumentu - Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy - Ekstrakcja i analiza danych - Synteza jakościowa oraz ilościowa wyników - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Efektywność praktyczna - Opis przeglądów systematycznych - Streszczenie, wnioski oraz dyskusja i ograniczenia - Kontrola poprawności danych i obliczeń
[REDACTED]	- Przygotowanie strategii wyszukiwania - Przeszukiwanie baz danych i selekcja badań do analizy - Ekstrakcja i analiza danych - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Efektywność praktyczna
[REDACTED]	- Opracowanie dokumentu - Synteza jakościowa oraz ilościowa wyników - Dodatkowa ocena bezpieczeństwa - Efektywność praktyczna - Charakterystyka badań włączonych - Ocena wiarygodności badań
[REDACTED]	- Współtworzenie koncepcji merytorycznej - Kontrola merytoryczna

Eksperci kliniczni

Nazwiska ekspertów biorących udział w opracowaniu analizy do wiadomości AOTMiT oraz ewentualnych innych zainteresowanych urzędów dostępne u wykonawcy.

Konflikt interesów

Raport został sfinansowany przez firmę Takeda Pharma sp. z o.o. Autorzy nie zgłosili konfliktu interesów.

Spis treści

Spis treści	3
Indeks skrótów	8
Streszczenie	10
1. Metodyka analizy	14
1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej	14
1.2. Pytanie kliniczne	16
1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu	16
1.4. Metody identyfikacji badań	18
1.4.1. Wyszukiwanie i selekcja badań wtórnych	18
1.5. Wyszukiwanie i selekcja badań pierwotnych	18
1.5.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych	20
1.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych	21
1.7. Ocena jakości danych	22
1.7.1. Wiarygodność wewnętrzna	22
1.7.2. Wiarygodność zewnętrzna	24
1.8. Analiza ilościowa	24
1.8.1. Parametry efektywności klinicznej	24
1.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych	24
1.8.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych	25
1.8.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”	25
1.8.5. Porównanie pośrednie	25
2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne	27
3. Wyniki przeglądu badań pierwotnych i plan dokumentu	28
4. Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa Veyvondi® (wonikog alfa) względem Haemate P® w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda	30
4.1. Charakterystyka badania	30
4.1.1. Skuteczność kliniczna	31
4.1.2. Zużycie produktu	33
4.1.3. Bezpieczeństwo	34

5. Analiza efektywności klinicznej Veyvondi® (wonikog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda	36
5.1. Charakterystyka badań.....	36
5.2. Profilaktyka długoterminowa krwawień	37
5.2.1. Skuteczność kliniczna	37
5.2.2. Zużycie rVWF	39
5.2.3. Bezpieczeństwo	41
5.2.4. Immunogenność	43
5.3. Profilaktyka okołozabiegowa.....	43
5.3.1. Skuteczność kliniczna	43
5.3.2. Zużycie rVWF/rFVIII.....	45
5.3.3. Bezpieczeństwo	48
5.3.4. Immunogenność	49
5.4. Leczenie doraźne krwawień	49
5.4.1. Skuteczność kliniczna	49
5.4.2. Zużycie koncentratu rVWF/ rFVIII	50
5.4.3. Bezpieczeństwo	52
5.4.4. Immunogenność	53
6. Analiza efektywności klinicznej Haemate P® w profilaktyce okołozabiegowej i leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda	54
6.1. Charakterystyka badań.....	54
6.2. Profilaktyka długoterminowa	55
6.3. Profilaktyka okołozabiegowa.....	55
6.3.1. Skuteczność kliniczna	55
6.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna	55
6.3.1.1. Krwawienia	56
6.3.1.1. Utrata krwi.....	57
6.3.1.1. Konieczność przetoczenia krwi	58
6.3.2. Zużycie koncentratu FVIII/VWF	58
6.3.3. Bezpieczeństwo	63
6.3.4. Immunogenność	66
6.4. Leczenie doraźne krwawień	66

6.4.1.	Skuteczność kliniczna	66
6.4.2.	Zużycie koncentratu FVIII/VWF	67
6.4.3.	Bezpieczeństwo	69
6.4.4.	Immunogenność	69
7.	Ocena heterogeniczności oraz zestawienie wyników badań dla porównania Veyvondi® vs Haemate P®	70
7.1.	Cel i podejście	70
7.1.1.	Ocena heterogeniczności badań i wyniki zestawienia danych dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® – profilaktyka okołozabiegowa	70
7.1.2.	Wyniki zestawienia danych	74
7.2.	Ocena heterogeniczności badań i wyniki zestawienia danych dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® – leczenie doraźne krwawień	77
7.2.1.	Ocena heterogeniczności badań	77
7.2.2.	Wyniki zestawienia danych	79
8.	Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa Veyvondi® (wonikog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda	83
8.1.	Cel	83
8.2.	Charakterystyka badania	83
8.3.	Profilaktyka krwawień	85
8.3.1.	Skuteczność leczenia	85
8.3.1.	Zużycie rVWF/rFVIII	86
8.3.2.	Bezpieczeństwo	87
8.4.	Leczenie doraźne krwawień	88
8.4.1.	Skuteczność leczenia	88
8.4.2.	Zużycie rVWF/rFVIII	89
8.4.3.	Bezpieczeństwo	89
9.	Ocena efektywności praktycznej Veyvondi® u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda ...	91
9.1.	Cel i źródła danych	91
9.2.	Badanie <i>Desprez 2021</i> [15]	91
9.3.	Badanie <i>Sun 2023</i> [16]	94
9.4.	Badanie <i>Laffan 2025(1)</i> [22]	98
9.5.	Badanie <i>Laffan 2025(2)</i> [21]	102
10.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	106

10.1.	Cel	106
10.2.	Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa	106
10.3.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL	106
10.4.	Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLW MiPB, MHRA, WHO-UMC	108
10.5.	Profil bezpieczeństwa wonikog alfa w oparciu o badanie TAK-577-4005.....	113
10.5.1.	Charakterystyka badania	113
10.5.2.	Bezpieczeństwo wonikog alfa	114
11.	Ograniczenia.....	116
12.	Dyskusja.....	118
12.1.	Wyszukiwanie	118
12.2.	Wybór komparatora.....	119
12.3.	Wiarygodność zewnętrzna	119
12.4.	Wiarygodność wewnętrzna	120
12.5.	Dyskusja z opublikowanymi przeglądami	120
13.	Wnioski końcowe	121
14.	Piśmiennictwo	123
14.1.	Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja	123
14.2.	Badania włączone dla Veyvondi®	124
14.2.1.	Porównanie Veyvondi® względem Haemate P® w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda.....	124
14.2.2.	Veyvondi® w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda	124
14.2.3.	Veyvondi® w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda.....	124
14.2.4.	Veyvondi® w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z chorobą von Willebranda	124
14.2.5.	Badania obserwacyjne	124
14.2.6.	Długoterminowa ocena efektywności Veyvondi® (wonikog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda	125
14.2.7.	Poszerzona ocena bezpieczeństwa	125
14.3.	Badania włączone dla Haemate P®	126
14.3.1.	Haemate P® w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda.....	126
14.3.2.	Haemate P® w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z chorobą von Willebranda	126
14.4.	Publikacje wyłączone z analizy głównej dla interwencji	126
14.5.	Publikacje wyłączone z analizy głównej dla Haemate P®	130

14.6.	Publikacje dla których nie pozyskano dostępu	132
15.	Spis tabel, rysunków i wykresów	133
16.	Załącznik	137
16.1.	Strategie wyszukiwania	137
16.2.	Diagram selekcji publikacji według PRISMA	139
16.3.	Wyniki badań dodatkowych	141
16.3.1.	Ragini 2023 [15]	141
16.3.2.	Machin 2020 [20]	145
16.4.	Charakterystyka badań włączonych do przeglądu	147
16.4.1.	Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji	147
16.4.2.	Badania po stronie komparatorów	163
16.5.	Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy	171
16.5.1.	Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	171
16.5.1.1.	Opis skali RoB2	171
16.5.1.2.	Wyniki RoB2 dla badania Ragini 2023	176
16.5.2.	Ocena badań w skali NOS	179
16.5.3.	Ocena badań w skali NICE	180
16.5.3.1.	Wyniki oceny NICE dla włączonych badań	181

Indeks skrótów

Oznaczenie	Wyjaśnienie
ABR	Roczny wskaźnik krwawień (ang. <i>Annual Bleeding Rate</i>)
AE	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse event</i>)
AKL	Analiza efektywności klinicznej
AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ATC	Klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
AVWD	Nabyty zespół von Willebranda (ang. <i>acquired von Willebrand disease</i>)
bd	Brak danych
CHO	Komórki jajnika chomika chińskiego (ang. <i>Chinese hamster ovary cells</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
DDAVP	Desmopresyna (ang. <i>1-desamino-8-D-argininowazopresyna</i>)
EBM	Medycyna oparta na dowodach (ang. <i>Evidence Based Medicine</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FVIII	Czynnik VIII krzepnięcia (ang. <i>factor VIII</i>)
FVIII:C	Aktywność prokoagulacyjna czynnika VIII krzepnięcia
GRADE	System oceny jakości dowodów naukowych i siły zaleceń klinicznych (ang. <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HMB	Ciężkie krwawienia miesiączkowe (ang. <i>heavy menstrual bleedings</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób i Problemów Zdrowotnych (ang. <i>International Classification of Diseases 10th Revision</i>)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (ang. <i>Interquartile Range</i>)
ISTH	Międzynarodowe Towarzystwo Zakrzepicy i Hemostazy (ang. <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>)
µm./dL/IU/dL	Jednostki międzynarodowe na decylitr
kg	Kilogram
mc.	Masy ciała
MCS	Komponent zdrowia psychicznego
N	Liczba pacjentów w badaniu/grupie badania
n	Liczba pacjentów, u których wystąpiło oceniane zdarzenie
NLPH	Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Skaz Krwotocznych
PICOS*	Skrót mnemotechniczny: populacja (ang. <i>Population</i>), interwencja (ang. <i>Intervention</i>), komparator (ang. <i>Comparator</i>), efekty zdrowotne, tj. punkty końcowe (ang. <i>Outcomes</i>), rodzaj włączonych badań (ang. <i>Study</i>)

p.o.	Doustnie
PPZ	Program Polityki Zdrowotnej
PRISMA	Preferowane pozycje raportowania do przeglądów systematycznych i metaanaliz (ang. <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>)
PSUR	Okresowy Raport o Bezpieczeństwie Leku (ang. <i>Periodic Safety Update Report</i>)
QoL	Jakość życia związana ze zdrowiem (ang. <i>Quality of life</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>Risk Sharing Scheme</i>)
rVila	Rekombinowany czynnik VIIa (ang. <i>recombinant activated factor VII</i>)
RWD	Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (ang. <i>real world data</i>)
sABR	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (ang. <i>Spontaneous Annual Bleeding Rate</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Events</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
SF-36	Kwestionariusz oceny jakości życia (ang. <i>36-item Short Form Health Survey</i>)
TEAE	Zdarzenia niepożądane występujące lub nasilające się w trakcie leczenia
TXA	Kwas traneksamowy
UPRL WMiPB	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VWD	Choroba von Willebranda (ang. <i>von Willebrand disease</i>)
VWF	Czynnik von Willebranda (ang. <i>von Willebrand factor</i>)
VWF:Act	Aktywność funkcjonalną VWF, czyli jego zdolność do wiązania się z receptorem płytek GPIIb
VWF:Ag	Stężenie VWF w osoczu
VWF:CB	Test wiązania VWF do kolagenu
VWF:FVIIIb	Test wiązania czynnika VIII krzepnięcia przez czynnik von Willebranda
VWF:GPIIbM	Aktywność czynnika von Willebranda (VWF) w zakresie jego zdolności do wiązania się z glikoproteiną IIb (GPIIb)
VWF:GPIIbR	Aktywności VWF, który mierzy zdolność czynnika von Willebranda do wiązania się z receptorami GPIIb na płytkach krwi w obecności ristocetyny
VWF:PB	Test wiązania VWF do płytek
VWF:RCo	Aktywność kofaktora ristocetyny
ww	Wyżej wymienione
WFH	Światowa Federacja Hemofilii (ang. <i>World Federation of Hemophilia</i>)

Streszczenie

Cel analizy

Niniejsza analiza została przeprowadzona w celu porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Veyvondi® (wonikog alfa) względem Haemate P® w profilaktyce i leczeniu doraźnym krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda (ang. von Willebrand Disease, VW).

Metodyka i założenia

Analizę efektywności klinicznej poprzedzono oceną problemu decyzyjnego [4], obejmującą opis problemu zdrowotnego i warunków dopuszczenia do obrotu produktu leczniczego Veyvondi® przegląd wytycznych praktyki klinicznej oraz rekomendacji refundacyjnych dla ocenianej interwencji w innych krajach. Przeprowadzono również konsultacje z ekspertami klinicznymi w dziedzinie hematologii mającymi doświadczenie w leczeniu skaz krwotocznych w Polsce. Na tej podstawie zdefiniowano populację docelową oraz wybrano komparator do analiz HTA.

Ocenę efektywności klinicznej analizowanych technologii przeprowadzono zgodnie z zasadami przeglądu systematycznego, opierając się na wytycznych Cochrane Collaboration (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [6] oraz AOTMiT [1]. Jakość badań włączonych do przeglądu oceniono przy użyciu narzędzi właściwych dla ich metodologii. Wyniki przeanalizowano i zaprezentowano zgodnie z zasadami medycyny opartej na dowodach (EBM, ang. *Evidence Based Medicine*).

Wyniki wyszukiwania doniesień naukowych

W pierwszej kolejności przeprowadzono przegląd opublikowanych, systematycznych badań wtórnych odpowiadających na postawione pytanie kliniczne. Następnie w celu identyfikacji badań pierwotnych przeszukano bazy Medline, Embase i Cochrane (*Cochrane Database of Systematic Reviews*; *Cochrane Central Register of Controlled Trials*) oraz zalecane źródła dodatkowe. Na stronie clinicaltrials.gov oraz clinicaltrialsregister.eu poszukiwano również nieopublikowanych badań klinicznych. Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono dnia 23.10.2025 r. Nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia wonikog alfa stosowanego w ramach profilaktyki i leczenia krwawień w populacji pacjentów z chorobą von Willebranda.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano prospektywnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Veyvondi® z wybranym w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) komparatorem we wnioskowanej populacji pacjentów. Odnaleziono łącznie trzy nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, rejestracyjne badania kliniczne *Gill 2015*, *Peyvandi 2019* oraz *Leebeek 2022* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku wonikog alfa w leczeniu doraźnym i profilaktyce krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda. Ponadto zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne *Ragini 2023* oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania Veyvondi® stosowanego jako profilaktyka krwawień u kobiet z chorobą von Willebranda, dotkniętych ciężkimi krwawieniami miesięczkowymi. Zidentyfikowano również jedno trwające badanie fazy 3b (*SHP677-304*), którego celem była ocena długoterminowej skuteczności leczenia wonikog alfa u pacjentów z chorobą von Willebranda oraz jedno badanie obserwacyjne poświęcone wyłącznie ocenie bezpieczeństwa produktu leczniczego Veyvondi® w kontekście zdefiniowanych protokołem badania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – *TAK-577-4005*.

Niemniej jednak zidentyfikowano badanie obserwacyjne *Roberts 2025*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo Veyvondi® w ramach profilaktyki krwawień z wynikami u chorych stosujących uprzednio w ramach profilaktyki Haemate P® u pacjentów z chorobą von Willebranda.

Dodatkowo, celem ukazania pełnego zakresu danych klinicznych (w tym dotyczących bezpieczeństwa) zdecydowano o włączeniu 5 badań obserwacyjnych *Sun 2023*, *Desprez 2021* oraz *Machin 2020*, *Laffan 2025(1)* oraz *Laffan 2025(2)*.

Biorąc pod uwagę, iż w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla wonikog alfa zidentyfikowano jedynie badania pozwalające na porównanie efektywności klinicznej Veyvondi® i wybranego komparatora Haemate P® w ramach profilaktyki krwawień. Konieczne było, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], przeprowadzenie oddzielnego przeglądu systematycznego dla komparatora, celem podjęcia próby porównania efektów klinicznych obu interwencji dla brakujących schematów leczenia tj. w ramach profilaktyki okołozabiegowej oraz leczenia doraźnego krwawień.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury dla komparatora zidentyfikowano łącznie cztery prospektywne, wieloośrodkowe, nierandomizowane otwarte badania kliniczne (Gill 2003, Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011) pozwalające na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Haemate P® w leczeniu doraźnym (Gill 2003) i profilaktyce okołozabiegowej krwawień (Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011) u pacjentów z chorobą von Willebranda.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego

Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa Veyvondi® względem Haemate P® stosowanych w profilaktyce długoterminowej krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

Wyniki porównawczej oceny efektywności klinicznej Veyvondi® względem Haemate P® przeprowadzone w oparciu o badanie Roberts 2025 wskazują, iż zastosowanie wonikog alfa w ramach profilaktyki długoterminowej prowadzi do istotnej statystycznie oraz klinicznie redukcji rocznego wskaźnika krwawień ogółem ($p < 0,001$, zmiana procentowa: -53%), głównie za sprawą redukcji poważnych krwawień ($p < 0,001$; zmiana procentowa: -82 %). Ponadto, wykazano, iż podanie wonikog alfa związane jest z 10 krotnym wzrostem liczby pacjentów, u których nie zaobserwowano wystąpienia krwawień w stosunku do danych zaraportowanych dla chorych stosujących uprzednio Haemate P®.

Warto dodać, iż wyższą numerycznie redukcję krwawień dzięki stosowaniu leku Veyvondi® w porównaniu z osoczipochodnymi koncentratami czynnika VIII/VW zaobserwowano także w badaniu klinicznym Leebeek 2022, gdzie wskazano iż u chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali profilaktykę krwawień z zastosowaniem osoczipochodnych koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik VW którą następnie zmieniono na profilaktykę z udziałem Veyvondi®, gdzie średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wymagających leczenia (sABR) uległ redukcji o 45% (współczynnik: 0,550; 95% CI: 0,086–3,523). Mimo że zaobserwowana różnica jest istotna klinicznie, niewielka liczebność próby nie pozwoliła na osiągnięcie istotności statystycznej między porównywanymi grupami.

Porównawcza ocena efektywności Veyvondi® względem Haemate P® stosowanych w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z chorobą von Willebranda

Ocena heterogeniczności badań włączonych do zestawienia danych

Wyniki przeprowadzonej oceny heterogeniczności klinicznej wskazują na istnienie umiarkowanych różnic w zakresie cech demograficzno-klinicznych pacjentów uczestniczących w badaniach wziętych pod uwagę w ramach zestawienia danych, które potencjalnie mogą wpłynąć na wynik. Chorzy włączeni do badania dla Veyvondi® to populacja bardziej obciążona z ciężką postacią choroby i dominującym typem 3 (53,3%) choroby VW, podczas gdy chorzy w próbach klinicznych dla Haemate P® nie zostali wyjściowo dookreśleni pod względem stopnia ciężkości choroby VW, a odsetek chorych z typem 3 choroby VW waha się od 21 do 31%, w zależności od badania.

Wyniki zestawienia danych

W oparciu o wyniki przeprowadzonego zestawienia danych wykazano, iż w badaniu Peyvandi 2019 dobrą lub doskonałą skuteczność hemostatyczną dla Veyvondi® uzyskano w zakresie wszystkich przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych - 100% (95% CI: 89,1; 100). Analiza danych z badań dla Haemate P® (Lethagen 2007 oraz Gill 2011) wskazuje, że ten sam punkt końcowy uzyskano w przypadku 100% (95% CI: 89; 100) oraz 91,4% (95% CI: 78,5; 97,6) zabiegów chirurgicznych.

Analiza porównawcza w zakresie całkowitego zużycia produktów na zabieg chirurgiczny pozwala stwierdzić, iż zużycie Veyvondi® było znacząco niższe niż Haemate P®. W badaniu Peyvandi 2019 mediana całkowitej dawki na zabieg, wynosiła odpowiednio dla zabiegów dużych 307,6 (zakres: 125,2–648,4) IU/kg masy ciała chorego oraz dla zabiegów małych

119,9 (zakres: 63,8–217,3) IU/kg masy ciała chorego. Analogiczne dane dla Haemate P® zaprezentowane w publikacji *Lethagen 2007* wynoszą odpowiednio 448,5 (zakres: 167,1–1,297,4) IU/kg masy ciała oraz 238,5 (zakres: 143,6–849,3) IU/kg masy ciała dla dużych oraz małych zabiegów chirurgicznych. W przypadku badania *Gill 2011* całkowite zużycie produktu na zabieg wynosiło 241 IU/kg masy ciała chorego (zakres: 79–1,699) oraz 292 IU/kg masy ciała chorego (zakres: 226–859), odpowiednio dla dużych oraz małych zabiegów chirurgicznych.

Przeprowadzona porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem w badaniu dla komparatora wydaje się wyższa niż w ramieniu interwencji (86% vs. 40%). Niemniej jednak sama częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych jest zbliżona pomiędzy porównywanymi grupami (14,3% vs. 13,4%). Ponadto, dla obu porównywanych interwencji nie stwierdzono wystąpienia zgonów jak również przypadków pojawienia się inhibitora.

Porównawcza ocena efektywności klinicznej Veyvondi® względem Haemate P® stosowanych w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

Ocena heterogeniczności badań włączonych do zestawienia danych

Wyniki przeprowadzonej oceny heterogeniczności klinicznej wskazują na istnienie umiarkowanych różnic w zakresie cech wyjściowych pacjentów, które potencjalnie mogą wpłynąć na wynik. Chorzy włączeni do badania dla Veyvondi® to grupą pacjentów bardziej obciążonych z ciężką postacią choroby VW oraz dominującym typem 3 (78%) choroby VW, podczas gdy chorzy w próbie klinicznej dla Haemate P® nie zostali wyjściowo dookreśleni pod względem stopnia ciężkości choroby VW, a odsetek chorych z typem 3 choroby VW wynosił jedynie 36%.

Wyniki zestawienia danych

W oparciu o wyniki przeprowadzonego zestawienia danych wykazano, iż dobra lub doskonała skuteczność hemostatyczna dotyczyła większej liczby leczonych krwawień w przypadku podania Veyvondi® w porównaniu z Haemate P®. W badaniu dla Veyvondi® dobrą lub doskonałą skuteczność hemostatyczną uzyskano w przypadku wszystkich epizodów krwawienia - 100% (95% CI: 98,1; 100), podczas gdy w badaniu dla komparatora analogiczny punkt końcowy uzyskano w przypadku 98% (95% CI: 88,1; 100) epizodów krwawień.

Analiza porównawcza w zakresie całkowitego zużycia produktów na zabieg chirurgiczny pozwala stwierdzić, iż zużycie Veyvondi® było znacząco niższe niż Haemate P®. W badaniu *Gill 2015* mediana całkowitej dawki wonikog alfa na epizod krwawienia wynosiła 46,5 IU/kg masy ciała chorego podczas gdy dawka Advate® wynosiła 33,6 IU/kg masy ciała chorego. Analogicznie, oszacowana przez autorów analizy mediana całkowitego zużycia Haemate P® na epizod krwawienia wynosi 141 VWF:RCO IU/kg masy ciała chorego.

Przeprowadzona porównawcza ocena bezpieczeństwa obu terapii wskazuje, iż zarówno leczeniu Veyvondi® jak i Haemate P® towarzyszyło wystąpienie zdarzeń niepożądanych, jednakże ze względu na odmienny sposób prezentacji danych (liczba infuzji z zdarzeniem, liczba chorych) porównanie jest utrudnione. Niemniej jednak dla obu porównywanych interwencji nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w czasie trwania obserwacji.

Wyniki długoterminowej oceny efektywności klinicznej Veyvondi®

Wyniki trwającego badania *SHP677-304* potwierdzają wysoką, długoterminową skuteczność produktu leczniczego Veyvondi® zarówno w profilaktyce, jak i leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z ciężką postacią choroby von Willebranda (VWD). W ramach profilaktyki wykazano, że częstość epizodów krwawienia była niewielka, co wskazuje na utrzymującą się skuteczność terapii w długim okresie obserwacji. Ponadto wyniki tego badania sugerują, że rzadszy schemat dawkowania profilaktycznego tj. podawanie leku raz w tygodniu, może stanowić skuteczną opcję terapeutyczną, umożliwiając mniejsze zużycie leku przy zachowaniu jej wysokiej skuteczności. W leczeniu doraźnym epizodów krwawienia odnotowano, że większość przypadków leczonych Veyvondi® oceniono jako mających doskonałą skuteczność hemostatyczną, co potwierdza wysoką efektywność produktu w zakresie kontroli krwawień. Wyniki z zakresu

bezpieczeństwa były zgodne z dotychczasowym profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniach klinicznych dla Veyvondi®, bez identyfikacji nowych sygnałów bezpieczeństwa.

Wyniki analizy efektywności praktycznej Veyvondi®

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że stosowanie wonikog alfa w leczeniu doraźnym krwawień zapewnia szybką kontrolę krwawień u pacjentów leczonych. Ponadto wyniki badań odnoszących się do oceny efektywności klinicznej wonikog alfa stosowanego w ramach profilaktyki okołoperacyjnej krwawień zarówno w przypadku małych, jak i dużych zabiegów chirurgicznych u pacjentów z chorobą von Willebranda pozwalają stwierdzić, iż wonikog alfa skutecznie zapobiega występowaniu krwawień w tej grupie chorych. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z danymi z badań klinicznych, wskazując, że terapia wonikog alfa charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, bez zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, oraz rozwoju inhibitora.

Wyniki dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa Veyvondi®

Wyniki poszerzonej oceny bezpieczeństwa wskazują, iż produkt leczniczy Veyvondi® cechuje się korzystnym i dobrze przebadanym profilem bezpieczeństwa. W sekcji dotyczącej bezpieczeństwa zawartej w Charakterystyce Produktu Leczniczego leku wskazano, iż działaniami niepożądanymi występującymi w czasie podawania Veyvondi® które występowały bardzo często były zaburzenia układu nerwowego (ból głowy), rzadziej (często) obserwowano zawroty głowy (w tym zawroty głowy pochodzenia błędnikowego), zaburzenia smaku i drżenie. Inne grupy zdarzeń niepożądanych występujących często obejmowały zaburzenia pracy serca (tachykardia) zdarzenia naczyniowe (w tym zakrzepica), zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz zaburzenia ogólne i reakcje w miejscu podania.

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowane na stronie internetowej bazy VigAccess wskazują, iż do najczęściej raportowanych działań niepożądanych pojawiających się w trakcie podania Veyvondi® zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20%), urazy, zatrucia i powiktania proceduralne (19%), zaburzenia układu oddechowego (7%) oraz zaburzenia naczyniowe (6%). Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków i Produktów Ochrony Zdrowia nie zidentyfikowano komunikatów/raportów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veyvondi® w analizowanym wskazaniu terapeutycznym. Wyniki badania obserwacyjnego TAK-577-4005 przeprowadzonego na zlecenie Europejskiej Agencji Leków (EMA) w ramach monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, którego celem była ocena częstości występowania reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz powstania inhibitora wskazują, iż podaniu Veyvondi® nie towarzyszy występowanie poważnych reakcji nadwrażliwości oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych jak również przypadków występowania inhibitora. Nie stwierdzono również nowych sygnałów bezpieczeństwa. Wyniki te są zgodne z wcześniejszymi obserwacjami z badań klinicznych fazy III i wspierają korzystny profil ryzyka-korzyści leku Veyvondi® w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych pacjentów z VWD.

Wnioski końcowe

Podsumowując, wyniki przeprowadzonej analizy efektywności klinicznej jednoznacznie wskazują, iż Veyvondi® cechuje się lepszą skutecznością w porównaniu z Haemate P®, stanowiąc nowocześniejszą i potencjalnie bardziej efektywną opcję terapeutyczną w leczeniu i profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda. Profil bezpieczeństwa Veyvondi® jest korzystny i zgodny z wcześniejszymi obserwacjami, bez identyfikacji nowych sygnałów ryzyka. Zastosowanie wonikog alfa eliminuje ryzyko przeładowania czynnikiem VIII jak również przeniesienia patogenów pochodzenia ludzkiego co przekłada się na lepszą przewidywalność efektu klinicznego. Zatem wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Veyvondi® w ramach wskazanego Programu NLPH dla dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda umożliwi dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentom z populacji docelowej.

1. Metodyka analizy

1.1. Sposób przeprowadzenia oceny efektywności klinicznej

Analizę przeprowadzono zgodnie z obowiązującymi wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) dotyczącymi oceny technologii medycznych [1], wytycznymi *Cochrane Collaboration* (*Cochrane Reviewer's Handbook*) [6] oraz w oparciu o obowiązujące w Polsce regulacje prawne dotyczące analiz załączanych do wniosków o refundację leków – Rozporządzeniem Ministra Zdrowia (MZ) z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań dla analiz uwzględnianych we wnioskach refundacyjnych [3]. Tak przeprowadzona analiza spełnia kryteria merytoryczne i formalne stawiane Raportom Oceny Technologii Medycznych (tj. raportom HTA – z ang. *Health Technology Assessment*) sporządzanych na potrzeby procesu decyzyjnego związanego z rozpatrywaniem wniosków o refundację produktów leczniczych ze środków publicznych w Polsce.

Celem analizy efektywności klinicznej jest dostarczenie decydentowi informacji o skuteczności i bezpieczeństwie technologii medycznej, opartej na dowodach naukowych poddanych krytycznej ocenie wiarygodności. Zgodnie z wymaganiami AOTMiT niniejsza analiza obejmuje:

- analizę efektywności klinicznej, tj. analizę skuteczności i bezpieczeństwa wykonaną metodą systematycznego przeglądu danych klinicznych według aktualnych standardów *Cochrane Collaboration* [6],
- ocenę efektywności praktycznej dokonaną w oparciu o wyniki badań z zakresu praktyki klinicznej.

Analizę efektywności klinicznej przeprowadzono według metodyki przeglądu systematycznego stosowanej w raportach HTA w następujących etapach:

- Analiza problemu decyzyjnego, zakończona sformułowaniem pytania klinicznego w schemacie PICOS, tj. zdefiniowaniem:

(P – *population*) grupy pacjentów, której dotyczy rozpatrywany problem decyzyjny,

(I – *intervention*) interwencji zdrowotnej (procedury lub produktu leczniczego z określonym sposobem dawkowania i innymi cechami definiującymi technologię medyczną będącą przedmiotem decyzji),

(C – *comparators*) interwencji porównawczych, czyli komparatorów (technologii, które w największym stopniu zostaną zastąpione przez ocenianą interwencję, tzw. „aktualna praktyka”),

(O – *outcomes*) efektów zdrowotnych będących przedmiotem oceny (klinicznie istotnych wyników, których zmiana ma znaczenie dla pacjenta i/lub systemu ochrony zdrowia),

(S – *study design*) rodzajów badań, które pozwalają uzyskać wiarygodne dane na temat efektywności klinicznej ocenianej interwencji (najlepszą ocenę skuteczności zapewniają dobrze zaprojektowane i przeprowadzone badania kliniczne z randomizacją; w ocenie bezpieczeństwa istotny jest także długi okres obserwacji i duża liczebność próby).

Analizę problemu decyzyjnego przedstawiono w osobnym dokumencie [4];

- Systematyczne wyszukiwanie dowodów naukowych, które obejmuje:

- o sformułowanie kryteriów włączenia i wykluczenia doniesień naukowych, jakie będą stosowane w procesie selekcji dostępnych materiałów, w oparciu o przyjętą definicję elementów schematu PICOS,
 - o konstrukcję strategii wyszukiwania o wysokiej czułości, w oparciu o terminologię charakterystyczną dla elementów pytania klinicznego,
 - o przegląd baz informacji medycznej i innych zasobów, adekwatnie do analizowanego problemu,
 - o systematyczną selekcję badań naukowych na podstawie tytułów i streszczeń oraz pełnych tekstów publikacji;
- Ocena wiarygodności badań włączonych do przeglądu i klasyfikacja stopnia wiarygodności uzyskanych wyników;
- Ekstrakcja danych z publikacji i innych dostępnych materiałów opisujących badania włączone do przeglądu do jednolitych formularzy;
- Analiza jakościowa:
 - o narracyjna synteza danych dotyczących metodyki, populacji, interwencji i wyników badań spełniających kryteria włączenia do przeglądu,
 - o wykonanie zestawień tabelarycznych, umożliwiających porównanie badań włączonych do przeglądu pod względem klinicznej i demograficznej charakterystyki badanych prób, szczegółów metodyki badań i zastosowanej interwencji leczniczej, uzyskanych wyników zdrowotnych oraz wyniku oceny wiarygodności (tzw. *evidence tables*);
- Analiza ilościowa:
 - o ocena kierunku, wielkości i statystycznej istotności różnic pomiędzy interwencjami w poszczególnych badaniach randomizowanych,
 - o wykonanie zestawień tabelarycznych wyników dla ocenianych punktów końcowych dla analizowanych opcji terapeutycznych, w przypadku braku możliwości przeprowadzenia porównań bezpośredniego i pośredniego (np. brak badań RCT dla komparatora);
- Prezentacja wyników analiz zgodnie z wytycznymi PRISMA [8];
- Dyskusja uzyskanych wyników oraz ograniczeń interpretacyjnych;
- Wnioski końcowe.

Wyszukiwanie i selekcję informacji zawartych w publikacjach opisujących badania włączone do przeglądu systematycznego przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół, opracowany przed przystąpieniem do ekstrakcji danych.

1.2. Pytanie kliniczne

Wnioskowane warunki finansowania wonikog alfa obejmują jego podanie w ramach modułu 5 Programu Polityki Zdrowotnej (PPZ) „Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Skaz Krwotocznych na lata 2024-2028” zgodnie z proponowanymi kryteriami kwalifikacji przedstawionymi poniżej.

[REDACTED]

Wnioskowana populacja docelowa dla produktu leczniczego Veyvondi® zawiera się w zarejestrowanym wskazaniu do stosowania produktu leczniczego Veyvondi i stanowi grupę chorych, którzy w największym stopniu skorzystają z terapii lekiem rekombinowanym.

Przedmiotem analizy zgodnie z założeniami wskazanymi w Analizie Problemu Decyzyjnego jest porównawcza ocena efektywności klinicznej (skuteczności oraz bezpieczeństwa) produktu leczniczego Veyvondi® (substancja czynna: wonikog alfa) stosowanego w profilaktyce i leczeniu krwawień w porównaniu do finansowanego w Polsce w ramach Programu NPLH koncentratu czynnika VIII zawierającego czynnik von Willebranda tj. Haemate P® u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda spełniających określone kryteria wskazane powyżej, który został zdefiniowany jako adekwatny komparator dla Veyvondi®.

Uzasadnieniem tego wyboru jest fakt, że produkt ten stanowi jedyną dostępną opcję terapeutyczną w ramach Programu Polityki Zdrowotnej dla tak określonej populacji chorych.

Opracowanie wykonano na zlecenie firmy Takeda Pharma sp. z o.o.

1.3. Kryteria włączenia i wyłączenia badań z przeglądu

Predefiniowane kryteria włączenia badań opracowano na podstawie schematu PICOS.

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	[REDACTED]	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia*

Interwencja	Veyvondi® (wonikog alfa) stosowany w profilaktyce oraz leczeniu krwotoków lub krwawień chirurgicznych. Sposób dawkowania i częstotliwość podania zgodny z zapisami ChPL.	Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia
Komparatory	Haemate P® stosowany w profilaktyce oraz leczeniu krwotoków lub krwawień chirurgicznych. Sposób dawkowania i częstotliwość podania zgodny z zapisami ChPL.	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia
Punkty końcowe	Skuteczność**: • skuteczność hemostatyczna; • częstość występowania krwawień (w tym ABR); • liczba krwawień; • liczba pacjentów z krwawieniami; • utrata krwi, • wskaźnik PBAC; • konieczność transfuzji krwi. Zużycie produktów Jakość życia Bezpieczeństwo: • zgony • AE prowadzące do przerwania leczenia • zdarzenia niepożądane ogółem • zdarzenia niepożądane prawdopodobnie związane z leczeniem • ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem (SAE) • poważne zdarzenia niepożądane, • poszczególne zdarzenia niepożądane, • zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania: * zdarzenia zakrzepowo-zatorowe * reakcje nadwrażliwości Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (np. parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne)
Typy badań	• Przeglądy systematyczne odpowiadające na postawione pytanie kliniczne co najmniej w zakresie populacji (choroba von Willebranda) i interwencji (wonikog alfa) • prospektywne badania eksperymentalne (z / bez grupą kontrolną) • badania obserwacyjne (z / bez grupą kontrolną)	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (np. case reports)
Status publikacji	• Badania, których wyniki zaprezentowane zostały w wersji pełnotekstowej[^] • Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	Inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia

* w przypadku braku identyfikacji badań dla tak zdefiniowanej populacji chorych, dopuszczono możliwość włączenia do przeglądu badań, w których populację docelową stanowią pacjenci z chorobą von Willebranda (bez zawężeń wskazanych w kryteriach włączenia);

**włączeniu podlegają badania kliniczne w których analizowano co najmniej jeden z punktów końcowych dotyczących skuteczności;

[^] włączono wyniki jednego nieopublikowanego w czasopiśmie badania dla wonikog alfa, ze względu na fakt, iż dostępne źródła danych pozwalają na jego ocenę wiarygodności (clinical trial study protocol synopsis)

- Poszerzona analiza bezpieczeństwa:
 - profil bezpieczeństwa na podstawie ChPL Veyvondi;

Strategię wyszukiwania w elektronicznych bazach danych skonstruowano w oparciu o indeksację za pomocą haseł tematycznych MeSH (*Medical Subject Headings*) i Emtree (*Elsevier's Life Science Thesaurus*) oraz wyszukiwanie odpowiednich terminów i odpowiadających im synonimów w tytułach i streszczeniach. Tak utworzoną kwerendę odrębnie dostosowywano do specyfiki każdej z przeszukiwanych baz danych w zakresie składni, deskryptorów oraz adekwatności stosowania dodatkowych filtrów.

Przeszukano następujące zasoby:

- elektroniczne bazy danych:
 - o Medline przez Ovid;
 - o Cochrane Library przez Ovid (baza *Cochrane Central Register of Controlled Trials*);
 - o EMBASE przez Ovid;
- rejestry badań klinicznych:
 - o <http://www.clinicaltrials.gov>;
 - o <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Słowa kluczowe w poszczególnych obszarach znaczeniowych zostały połączone operatorem logicznym Boole'a (OR). Pomiędzy obszarami znaczeniowymi zastosowano operator AND.

Strategię wyszukiwania w medycznych bazach danych z uwzględnieniem haseł zmodyfikowanych na potrzeby konkretnej bazy przedstawiono w Załączniku.

Ostatnie wyszukiwanie w bazach medycznych dla ocenianej interwencji oraz komparatorów zostało przeprowadzone dnia 23.10.2025 r. W przeprowadzonym wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły umieszczone w bazach do dnia wyszukiwania („*present*”).

Selekcja odnalezionych doniesień naukowych została przeprowadzona wieloetapowo:

- wstępna analiza na podstawie tytułów i streszczeń odnalezionych publikacji;
- selekcja doniesień naukowych w oparciu o pełne teksty publikacji.

Wstępna analiza tytułów i streszczeń oraz selekcja badań na podstawie pełnych tekstów publikacji w oparciu o predefiniowane kryteria, sformułowane w schemacie PICOS została przeprowadzona niezależnie przez dwoje analityków [REDACTED]. Na poszczególnych etapach selekcji publikacji nie wystąpiły niezgodności między analitykami. W razie wystąpienia niezgodności, rozwiązano je z udziałem trzeciego analityka [REDACTED] na drodze konsensusu.

Na etapie selekcji publikacji nie zastosowano ograniczeń dotyczących interwencji alternatywnej, okresu obserwacji, liczby pacjentów losowo przydzielonych do poszczególnych grup terapeutycznych ani typu publikacji. Podczas selekcji badań klinicznych spełniających kryteria włączenia do analizy zastosowano ograniczenia dotyczące języka publikacji – włączeniu do przeglądu podlegały doniesienia w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym), zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1].

Proces prowadzący do ostatecznej selekcji doniesień z podaniem przyczyn wykluczenia w kolejnych etapach selekcji, przedstawiono w postaci diagramu zgodnego z zaleceniami PRISMA [8].

1.5.1. Wyszukiwanie badań nieopublikowanych

W celu odnalezienia niepublikowanych badań dotyczących ocenianej interwencji (wonikog alfa) przeszukano następujące rejestry badań klinicznych: www.clinicaltrials.gov oraz www.clinicaltrialsregister.eu. Wyszukiwanie wykonano zgodnie z formatem bazy danych, wpisując w oknie dialogowym słowa kluczowe: „vonikog alfa” OR Veyvondi OR Vonvendi OR rVWF.

W wyniku przeszukiwania rejestrów badań klinicznych odnaleziono łącznie 20 rekordów (13 badań w bazie *Clinicaltrials.gov* oraz 7 badań w bazie *Clinicaltrialsregister.eu*).

Ostatecznie zidentyfikowano dziesięć badań spełniających kryteria włączenia do analizy głównej co najmniej w zakresie populacji oraz interwencji.

Poniżej przedstawiono zidentyfikowane badania spełniające kryteria włączenia do przeglądu w zakresie populacji oraz interwencji, które mogłyby stanowić podstawę kwalifikacji do analiz dodatkowych.

Tabela 2. Zestawienie badań odnalezionych w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 23.10.2025 r.).

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
NCT03879135 (SHP677-304, 2018-003453-16 - EudraCT Number)	Faza IIb, otwarte, wieloośrodkowe	Dorośli i pediatryczni pacjenci z ciężką postacią choroby von Willebranda	Leczenie doraźne krwawień wonikog alfa +/- oktokog alfa Profilaktyka krwawień: wonikog alfa	Badanie zakończone (włączone do analizy)
https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT03879135				
NCT07129343 (TAK-577-3002)	Faza III, otwarte	Leczenie epizodów krwawień w populacji rasy żółtej z chorobą von Willebranda	Wonikog alfa +/- oktokog alfa	Na etapie przed rekrutacją chorych (planowane zakończenie 2027 rok)
https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT07129343				
NCT02606045 (STUDY19030221, U01HL133815 - U.S. NIH Grant/Contract)	Faza III, otwarte, randomizowane, w schemacie krzyżowym, prowadzone w trybie ambulatoryjnym	Ograniczenie nasilenia krwawień miesięczkowych u kobiet z chorobą von Willebranda	Wonikog alfa vs. kwas traneksamowy	Badanie przerwane przedwcześnie ze względu na powolny proces rekrutacji (Ragni 2016, Ragni 2023)
https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02606045				
NCT06173024 (TAK-577 PTA)	Wieloośrodkowy, międzynarodowy program dostępu do leku wonikog alfa po badaniu klinicznym NCT03879135	Dorośli i pediatryczni pacjenci z ciężką postacią choroby von Willebranda	Wonikog alfa	Badanie nieopublikowane
https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06173024				
NCT06433778 (TAK-577-5001)	Retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z VWD, którzy byli	Leczenie doraźne krwawień oraz zapobieganie i leczenie krwawień w trakcie i po zabiegach chirurgicznych	Wonikog alfa	Badanie zakończone (brak wyników)

Identyfikator badania	Rodzaj badania / status badania	Populacja	Interwencje	Komentarz
	leczeni wonikog alfa w Wielkiej Brytanii	u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda		
	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT06433778			
NCT05265078 (TAK-577-4005, EUPAS45617 - REGISTRY: EUPAS Register)	Retrospektywny przegląd dokumentacji medycznej pacjentów z VWD, którzy byli leczeni Veyvondi	Dorośli pacjenci z chorobą von Willebranda	Wonikog alfa	Badanie zakończone (brak wyników)
	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT05265078			
NCT02973087 (071301, 2016-001478-14 - EudraCT Number)	Faza III, wieloośrodkowe, otwarte	Profilaktyka krwawień u dorosłych pacjentów z ciężką postacią choroby von Willebranda	Wonikog alfa +/- oktokog alfa	Badanie zakończone (Hancock 2023, Leebeek 2022)
	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT02973087 https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2016-001478-14/results			
NCT04344860 (STUDY20030186)	Faza III, jednoośrodkowe, otwarte	Zapobieganie krwotokowi poporodowemu (ang. post-partum hemorrhage, PPH) u kobiet z chorobą von Willebranda (VWD)	Wonikog alfa + kwas traneksamowy vs. Wonikog alfa	Badanie zakończone (Ragni 2017a, Ragni 2017b, Ragni 2029)
	https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT04344860			
NCT02283268 (071101, 2014-003575-38 - EudraCT Number)	Faza 3, wieloośrodkowe, otwarte	Zapobieganie krwawieniom podczas planowanych zabiegów chirurgicznych u pacjentów z ciężką postacią choroby von Willebranda	Wonikog alfa	Badanie zakończone (Peyvandi 2019)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2014-003575-38/results https://clinicaltrials.gov/study/NCT02283268			
NCT01410227 (071001, 2010-024108-84 - EudraCT Number)	Faza 3, otwarte, wieloośrodkowe, przeprowadzone w schemacie krzyżowym	Leczenie epizodów krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda	Wonikog alfa, placebo, oktokog alfa	Badanie zakończone (Gill 2015)
	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/trial/2010-024108-84/results https://clinicaltrials.gov/study/NCT01410227			

1.6. Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych

W pierwszym etapie opracowano dane dotyczące szczegółowej charakterystyki populacji, interwencji oraz metodyki badań pierwotnych. Następnie w publikacjach naukowych poszukiwano wyników przedstawionych w formie:

- Danych jakościowych:
 - o kryteria włączenia pacjentów do badania;
 - o charakterystyka interwencji (dawkowanie, leki dozwolone/zabronione, itp.);
 - o przyjęta definicja punktu końcowego;
 - o metoda oceny punktu końcowego;
 - o okres obserwacji.
- Danych ilościowych:
 - o dla zmiennych dychotomicznych: liczba i/lub odsetek osób, u których w okresie obserwacji wystąpił punkt końcowy, lub parametry OR/HR;
 - o dla zmiennych ciągłych: wartości średnie z miarami rozrzutu, wyjściowe i w okresie obserwacji, średnia zmiana oraz dane dotyczące różnic między grupami, wielkości efektu i istotności statystycznej różnic.

Ekstrakcja i wstępne opracowanie danych zostały przeprowadzone niezależnie przez dwoje analityków przy użyciu ujednoliconych formularzy.

1.7. Ocena jakości danych

1.7.1. Wiarygodność wewnętrzna

Ocena wiarygodności badań w ramach przeglądu systematycznego, rozumiana jako wiarygodność (lub trafność) wewnętrzna badania, opiera się na wskazaniu czynników mogących spowodować wypaczenie wyników – np. w postaci przeszacowania lub niedoszacowania rzeczywistego efektu leczniczego interwencji oraz wskazaniu prawdopodobnego kierunku i siły możliwych wypaczeń [6]. Wiarygodność wyników badania klinicznego zależy, więc od stopnia, w jakim potencjalne źródła wypaczenia (tj. obciążenia wyników systematycznym błędem) zostały zneutralizowane, poprzez zastosowanie odpowiednich procedur, np. w postaci losowego przypisania pacjentów do grup, zaślepienia i analizy statystycznej w kompletnym, predefiniowanym zbiorze wyników.

Celem oceny wiarygodności jest:

- określenie, w jakim stopniu można ufać wynikom poszczególnych badań i metaanaliz.
- ograniczenie wpływu badań obciążonych błędem na wyniki metaanaliz i wnioski poprzez wykluczanie badań o niskiej wiarygodności i/lub przeprowadzanie analiz wrażliwości.

Metodykę badań analizowano na podstawie danych zawartych w publikacjach opisujących ich wyniki.

Wiarygodność każdego badania została oceniona niezależnie przez dwoje analityków przy pomocy identycznych formularzy przedstawionych w Załączniku. Wszelkie rozbieżności pomiędzy tak uzyskanymi ocenami rozstrzygano z udziałem trzeciego analityka.

Dodatkowo przeprowadzono ocenę ryzyka występowania błędu systematycznego (*bias*) za pomocą narzędzia *Risk of Bias* (RoB2), według wytycznych zamieszczonych w *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [6, 12] oraz w publikacji Sterne 2019 [9].

Skala RoB2 pozwala na ocenę wpływu metodologii zastosowanej w badaniach klinicznych na jego wiarygodność w zakresie kilku kluczowych aspektów badania, pogrupowanych w ramach 5 domen uwzględniających:

- **Domena 1:** Ryzyko błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji (sposób generowania kodu, który pozwala na losowy przydział pacjentów do poszczególnych ramion terapeutycznych w procesie randomizacji oraz ukrycie kodu alokacji pacjentów, ocena heterogeniczności populacji w poszczególnych ramionach terapeutycznych pod względem kluczowych z punktu widzenia rozpatrywanego problemu zdrowotnego cech demograficznych oraz klinicznych pacjentów);
- **Domena 2:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych/ zaplanowanych interwencji (zaślepienie uczestników oraz personelu uczestniczącego w badaniu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych);
- **Domena 3:** Ryzyko błędu systematycznego wynikające z brakujących danych (analiza kompletności wyników);
- **Domena 4:** Ryzyko błędu systematycznego związane z metodą pomiaru wyników dla ocenianego punktu końcowego (ocena metody pomiaru punktu końcowego, porównywalność stosowanych metod i kryteriów we wszystkich ocenianych ramionach terapeutycznych);
- **Domena 5:** Ryzyko błędu systematycznego związanego z selektywnym raportowaniem wyników (analiza wyników z określonym pierwotnie protokołem badania).

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje uwzględnione w publikacji i dodatkowych materiałach źródłowych uwzględnionych w przeglądzie. Udzielone przez badacza odpowiedzi mają wskazywać na ocenę ryzyka błędu systematycznego w ramach każdej domeny dla punktu końcowego.

Ryzyko błędu systematycznego w przypadku każdej z domen definiowane jest jako niskie, pośrednie (pewne ograniczenia, ang. *some concerns*) lub wysokie.

Końcowa ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej ocenianej próby klinicznej uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen przy założeniu, iż najniżej oceniona domena determinuje całościową ocenę w skali RoB2 [6, 9, 12].

Jakość przeglądów systematycznych została oceniona w ramach rekomendowanej przez AOTMiT skali AMSTAR II (*A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews II*) [10].

Ponadto, każde z badań włączonych do przeglądu systematycznego zostało sklasyfikowane zgodnie z hierarchią rodzaju doniesień naukowych, zgodnie z wymogami określonymi przez wytyczne HTA [1].

Wiarygodność badań jednoramiennych (w tym jednoramiennych badań obserwacyjnych) została oceniona zgodnie z wymogami wytycznych w skali NICE [11]. Jest to narzędzie rekomendowane przez wytyczne AOTMiT do oceny badań jednoramiennych. Skala ta składa się z ośmiu domen oceniających różne aspekty badania, a współczynnik wiarygodności może przyjąć wartość od 0 do 8 punktów, gdzie wartość maksymalna oznacza najwyższą jakość badania.

Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych z grupą kontrolną, prowadzonych w układzie równoległym, została przeprowadzona przy użyciu skali Newcastle-Ottawa (NOS). Skala ta pozwala na przyznanie od 0 do 9 punktów, w zależności od jakości metodologicznej badania. Ocenie podlegają trzy główne obszary:

- Dobór uczestników – maksymalnie 4 punkty, oceniające sposób selekcji grup badanych i kontrolnych.
- Porównywalność grup – maksymalnie 2 punkty, dotyczące zgodności grup pod względem istotnych zmiennych zakłócających.

- Ocena ekspozycji (narażenia) – maksymalnie 3 punkty, odnoszące się do sposobu pomiaru i potwierdzenia narażenia oraz wyniku.

Ocenę wiarygodności badań przeprowadzano wyłącznie dla publikacji pełnotekstowych (nie oceniano badań dostępnych wyłącznie w postaci abstraktów lub streszczeń konferencyjnych).

Aktualne formularze oceny wiarygodności badań i przeglądów systematycznych w odpowiednich skalach zamieszczono w Załączniku.

1.7.2. Wiarygodność zewnętrzna

Wiarygodność zewnętrzna odnosi się do stopnia, w jakim wyniki badań klinicznych można uogólnić na populację, w której oceniana interwencja lecznicza ma znaleźć praktyczne zastosowanie. Wiarygodność zewnętrzną badań włączonych do przeglądu systematycznego oceniono na podstawie następujących elementów:

- reprezentatywność badanej próby dla populacji docelowej (w zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej);
- zgodność interwencji badanej z interwencją stosowaną w praktyce (np. możliwość zapewnienia w polskim systemie zdrowotnym elementów opieki medycznej podobnych do tych w badaniu klinicznym);
- prawdopodobieństwo uzyskania oczekiwanego efektu zdrowotnego w praktyce na podstawie efektu zaobserwowanego w badaniach (np. problem przełożenia wyników surogatowych na wyniki o znaczeniu klinicznym).

1.8. Analiza ilościowa

1.8.1. Parametry efektywności klinicznej

Zgodnie z wytycznymi HTA, wyniki badań klinicznych prezentowane są za pomocą względnych i bezwzględnych parametrów wielkości efektu interwencji [1].

Wszystkie niezbędne obliczenia wykonano przy użyciu specjalnie przygotowanych arkuszy kalkulacyjnych *Microsoft Excel*. Formuły do obliczania parametrów statystycznych i ich przedziałów ufności zostały wprowadzone zgodnie z zalecanymi metodami [6]. Metaanalizę dla porównań bezpośrednich oraz analizę heterogeniczności statystycznej przeprowadzono na podstawie wytycznych opracowanych przez *Statistical Methods Group of The Cochrane Collaboration* [6].

1.8.2. Wyniki w postaci zmiennych dychotomicznych

Za podstawowy parametr wielkości względnego efektu interwencji (tzw. „parametr względny”) przyjęto iloraz szans (ang. *odds ratio*, OR) przy czym, jeśli autorzy badania przedstawili wyniki jako procentowa różnica efektu leczenia/ryzyka (ang. *treatment effect/risk difference*), w pierwszej kolejności wykorzystywano te dane, które były skorygowane na pewne zmienne określone w metodyce badania. Zgodnie z wytycznymi *Cochrane Collaboration* w obliczaniu wartości OR zastosowano metodę Mantela-Haenszla [6], z wyjątkiem sytuacji, w których w grupie kontrolnej lub interwencyjnej odnotowana liczba zdarzeń jest bardzo mała lub bardzo duża oraz sytuacji, gdy wykazana została heterogeniczność badań.

Zaletę „parametrów względnych” (OR) stanowi ich niewielka wrażliwość na różnice pod względem stopnia wyjściowego narażenia (prawdopodobieństwa wystąpienia punktu końcowego w przypadku pacjentów, u których nie zastosowano ocenianej interwencji – tj. w grupach kontrolnych). Z tego powodu względne miary wyników stanowią preferowaną miarę wyniku końcowego w przeglądach systematycznych. Wartości „parametrów bezwzględnych” są jednak łatwiejsze w interpretacji [6].

Dla punktów końcowych, w przypadku, których 95% CI dla OR wskazywał na istotność statystyczną efektu ocenianej interwencji wyniki wyrażono również w postaci parametru *number needed to treat* (NNT), alternatywnie, w zależności od kierunku efektu: NNH – *number needed to harm*.

Wielkość efektu dla wyników względnych w postaci częstości lub liczby zdarzeń przedstawiono w sposób opisowy.

1.8.3. Wyniki w postaci zmiennych ciągłych

Wielkość efektu będącego zmienną ciągłą, prezentowano w postaci bezwzględnego parametru efektywności - wartości różnicy średnich (ang. *mean difference*; *difference in means*, MD) – dla średnich zmian względem wartości wyjściowej. Niektóre wyniki dostępne były w postaci median zmian, zatem przedstawiono dostępne i obliczone przez autorów badań wyniki dla różnic median zmian.

1.8.4. Wyniki typu „czas do wystąpienia”

Dla zmiennych typu „czas do wystąpienia” (ang. *time to event*) zwykle podaje się wartość hazardu względnego (ang. hazard ratio, HR). HR stanowi iloraz hazardu w grupie eksperymentalnej oraz hazardu w grupie porównywanej (kontrolnej), przy czym hazard oznacza chwilowe ryzyko (potencjał) zajścia zdarzenia (np. zgonu) pod warunkiem, że jeszcze ono nie wystąpiło. Hazard względny jest preferowaną miarą porównawczej skuteczności dla punktów końcowych określających czas do wystąpienia zdarzenia z uwagi na częste występowanie dla tego typu danych obserwacji uciętych (tzw. cenzurowanie), uniemożliwiające przeprowadzenie wiarygodnego porównania za pomocą zwykłego ryzyka względnego (RR).

Do bezpośredniego obliczenia parametru HR wymagane są dane z poziomu pacjenta, tj. czasy wystąpienia zdarzenia (oraz czasy dla obserwacji uciętych) dla każdego pacjenta w porównywanych grupach. W większości przypadków dane z poziomu pacjenta nie są prezentowane w publikacjach. W przypadku braku informacji o wartości HR w publikacji opisującej badanie kliniczne, w pewnych przypadkach możliwe jest przybliżone obliczenie hazardu względnego metodami pośrednimi z wykorzystaniem dodatkowych informacji zawartych w publikacji (jak np. łączna liczba zdarzeń, wartość *p*).

1.8.5. Porównanie pośrednie

W przypadku braku odpowiednich badań bezpośrednio porównujących technologię ocenianą i komparator, efektywność kliniczną planowano ocenić stosując metodę porównania pośredniego.

Warunkiem porównania pośredniego jest dostępność wiarygodnych badań klinicznych, w których zestawiane technologie badano w odniesieniu do tej samej, trzeciej interwencji (placebo lub aktywna interwencja). Zaleca się dokłądną analizę metodyki badań oraz ocenę różnic w zakresie stosowanej trzeciej interwencji, otrzymujących ją populacji i badanych punktów końcowych. Zidentyfikowane różnice należy przedstawić w formie zestawienia tabelarycznego. Jeżeli różnice zostaną uznane za zbyt duże, należy odstąpić od obliczania wyników, gdyż takie porównanie byłoby mało wiarygodne.

Heterogeniczność metodologiczna może dotyczyć sposobu przedstawienia wyników dot. różnicy średnich zmian. Mogą one zostać przedstawione w postaci średnich arytmetycznych lub średnich obliczonych metodą najmniejszych kwadratów. Jej istota tkwi w podziale (stratyfikacji) badanej populacji, następnie obliczeniu średniej różnicy w każdej grupie podziału i ostatecznie średniej ze wszystkich średnich różnic poszczególnych grup podziału. Obliczenia wykonane tą metodą mogą dawać nieporównywalne wyniki do rezultatów osiągniętych metodą średniej arytmetycznej oszacowanej w oparciu o dane wyjściowe tej samej grupy pacjentów. Zatem, w przypadku różnic metodologicznych w sposobie raportowania wyników dla ocenianych punktów końcowych w poszczególnych porównaniach bezpośrednich przeprowadzenie porównania pośredniego w sposób wiarygodny nie jest możliwe.

W przypadku braku badań umożliwiających porównanie pośrednie przez wspólną grupę referencyjną należy rozważyć jakościowe zestawienie danych (ang. *unadjusted comparison*), pochodzących bezpośrednio z badań klinicznych, bez dopasowania wyjściowych charakterystyk włączonych pacjentów. Warunkiem takiego porównania jest homogeniczność porównywanych badań, w szczególności w zakresie populacji pacjentów objętych badaniami.

2. Wyniki przeglądu badań wtórnych – opublikowane przeglądy systematyczne

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1] należy przeprowadzić systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych w ramach rozpatrywanego problemu decyzyjnego, aby odnaleźć badania z najwyższego poziomu klasyfikacji doniesień naukowych. Najwyższy poziom wiarygodności przypisuje się przeglądom systematycznym (z metaanalizą lub bez niej), które są zgodne z problemem klinicznym pod względem punktów końcowych, populacji i komparatora, pod warunkiem ich aktualności oraz zgodności z wytycznymi przeprowadzania takich badań. Przeprowadzono systematyczne wyszukiwanie badań wtórnych – przeglądów systematycznych (z lub bez metaanalizy) oraz raportów HTA.

Przeszukano następujące bazy badań wtórnych:

- Cochrane Library przez Ovid (baza Cochrane Database of Systematic Reviews),
- MEDLINE przez Ovid,
- EMBASE przez Ovid.

Aktualne wyszukiwanie publikacji w wymienionych bazach medycznych przeprowadzono w dniu 23.10.2025 r. W wyszukiwaniu uwzględniono wszystkie artykuły zamieszczone w bazach do daty wyszukiwania („*present*”).

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono opublikowanych przeglądów systematycznych odpowiadających na zadane pytanie kliniczne.

3. Wyniki przeglądu badań pierwotnych i plan dokumentu

W wyniku przeprowadzonego przeglądu literatury zidentyfikowano łącznie pięć poprawnie zaprojektowanych badań klinicznych, spełniających kryteria włączenia do analizy dla wonikog alfa:

- *Gill 2015* (NCT01410227) [16], prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Veyvondi® stosowanego w ramach leczenia doraźnego krwawień w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby von Willebranda;
- *Peyvandi 2019* (NCT02283268) [17], prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Veyvondi® stosowanego w ramach profilaktyki okołozabiegowej i leczenia krwawień w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby von Willebranda;
- *Leebeek 2022* (NCT02973087) [14], prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III oceniające skuteczność i bezpieczeństwo Veyvondi® w profilaktyce długoterminowej w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby von Willebranda;
- *Ragini 2023* (NCT02606045) [15]¹, prospektywne randomizowane badanie kliniczne III fazy, oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania Veyvondi® u kobiet z chorobą von Willebranda, dotkniętych ciężkimi krwawieniami miesięczkowymi, w profilaktyce około menstruacyjnej, traktowanej na potrzeby analizy jako profilaktyka około menstruacyjna;
- *Study SHP677-304* (NCT03879135) [23] prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIb oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Veyvondi® w profilaktyce i leczeniu doraźnym krwawień w populacji pacjentów z ciężką postacią choroby von Willebranda;

jedno obserwacyjne badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo Veyvondi® w ramach profilaktyki krwawień w porównaniu z Haemate P® u pacjentów z chorobą von Willebranda:

- *Roberts 2025* [13];

retrospektywne obserwacyjne badanie, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Veyvondi® w porównaniu Haemate P® w ramach profilaktyki okołozabiegowej u pacjentek z chorobą von Willebranda:

- *Machin 2020* [20]²;

oraz cztery badania obserwacyjne w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Veyvondi® w ramach profilaktyki okołozabiegowej i leczenia doraźnego krwawień:

- *Desprez 2021* [18];
- *Sun 2023* [19];

¹ Z uwagi na fakt, iż badanie dotyczyło ściśle wyselekcjonowanej populacji chorych, autorzy zdecydowali się zaprezentować jego wyniki w Załączniku.

² Z uwagi na fakt, iż badanie dotyczyło ściśle wyselekcjonowanej populacji chorych, autorzy zdecydowali się zaprezentować jego wyniki w Załączniku.

- Laffan 2025(1) [21];
- Laffan 2025(2) [22].

Biorąc pod uwagę, iż w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla wonikog alfa zidentyfikowano jedynie badania porównujące efektywność kliniczną Veyvondi® i wskazanego na potrzeby spełnienia wymogów formalnych w procesie HTA komparatora tj. Haemate P® dla profilaktyki krwawień konieczne było, zgodnie z Rozporządzeniem w sprawie minimalnych wymagań [1], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla komparatora, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji w profilaktyce okołozabiegowej oraz leczeniu doraźnym krwawień.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury dla komparatora zidentyfikowano cztery badania kliniczne spełniające kryteria włączenia do przeglądu:

- Gill 2003 [34] prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Haemate P® stosowanego w ramach leczenia doraźnego krwawień w populacji pacjentów z chorobą von Willebranda;
- Thompson 2004 [35] prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Haemate P® stosowanego w ramach profilaktyki okołozabiegowej w populacji pacjentów z chorobą von Willebranda;
- Lethagen 2007 [36,38] prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Haemate P® stosowanego w ramach profilaktyki okołozabiegowej w populacji pacjentów z chorobą von Willebranda;
- Gill 2011 [37, 38] prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne oceniające skuteczność oraz bezpieczeństwo Haemate P® stosowanego w ramach profilaktyki okołozabiegowej w populacji pacjentów z chorobą von Willebranda.

Zatem, biorąc pod uwagę dostępność danych klinicznych analiza główna we wnioskowanej populacji pacjentów będzie składać się z:

- o Bezpośredniej oceny porównawczej efektywności Veyvondi® w porównaniu z Haemate P® w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda - Rozdział 4;
- o Pośredniej oceny porównawczej efektywności Veyvondi® w porównaniu z Haemate P® w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z chorobą von Willebranda – Rozdział 7.1.1 oraz 7.1.2, przygotowanej w oparciu o wyniki badań opisanych w Rozdziałach 5.3 oraz 6.3 poświęconych efektywności klinicznej Veyvondi® oraz Haemate P.
- o Pośredniej oceny porównawczej efektywności Veyvondi® w porównaniu z Haemate P® w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda -Rozdział 7.2.1 oraz 7.2.2, przygotowanej w oparciu o wyniki badań opisanych w Rozdziałach 5.4 oraz 6.4 odpowiednio dla Veyvondi® oraz Haemate P®.

Dodatkowo, w Rozdziale 8 przedstawione zostaną wyniki długoterminowego trwającego badania 3 fazy prezentujące dane z zakresu efektywności klinicznej Veyvondi® w profilaktyce i leczeniu krwawień w populacji pacjentów z chorobą von Willebranda. Ponadto w Rozdziale 9 przedstawione zostaną dane z zakresu efektywności praktycznej Veyvondi® w profilaktyce okołozabiegowej i leczeniu doraźnym krwawień w populacji dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda.

4. Porównawcza ocena skuteczności i bezpieczeństwa Veyvondi® (wonikog alfa) względem Haemate P® w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

4.1. Charakterystyka badania

W ramach systematycznego wyszukiwania zidentyfikowano jedno badanie obserwacyjne typu *pre-/post* przeprowadzone w 11 ośrodkach na terenie Stanów Zjednoczonych, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa podania wonikog alfa w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda. Autorzy pracy dokonali porównania efektów zdrowotnych i zużycia w dwóch różnych punktach czasowych, w czasie ostatnich 12 miesięcy przed rozpoczęciem podania wonikog alfa (przez autorów badania nazwanym *baseline period*) oraz po rozpoczęciu terapii wonikog alfa (przez autorów badania nazywanym *rVWF treatment period*). Biorąc pod uwagę iż ponad 70% chorych przed rozpoczęciem właściwego leczenia wonikog alfa w ramach profilaktyki długoterminowej stosowało osoczipochodne koncentraty czynnika VIII zawierające czynnik von Willebranda (z czego udział Haemate P® wynosił 82,4%), gdzie roczny wskaźnik krwawień ogółem wynosił 8,5 oraz fakt, że głównym celem zmiany leczenia była chęć poprawy kontroli krwawień (65,1%) należy przyjąć, iż przedstawione w ramach pracy *Roberts 2025* dane w okresie czasowym określanym przez autorów *baseline period* odpowiadają wielkości efektów zbliżonych do tych, obserwowanych w ramach leczenia Haemate P®, podczas gdy te uzyskane w punkcie czasowym określanym przez autorów *rFVW treatment period* odpowiadają wielkości efektów obserwowanych w wyniku podania Veyvondi®.

Do analizy włączono pacjentów w wieku ≥ 12 lat z potwierdzonym rozpoznaniem choroby von Willebranda (VWD), którzy otrzymali wonikog alfa w ramach profilaktyki długoterminowej jak i około menstruacyjnej (profilaktyka przerywana). Spośród 30 uczestników badania 23 chorych (76,7%) otrzymywało profilaktykę długoterminową, podczas gdy pozostałych siedmiu uczestników (23,3%) otrzymywało profilaktykę około menstruacyjną. W kohorcie otrzymującej profilaktykę długoterminową najczęściej występował typ 2 ($n = 10/23$; 43,5%), następnie typ 3 ($n = 9/23$; 39,1%) oraz typ 1 ($n = 4/23$; 17,4%) choroby von Willebranda. Odsetek chorych, u których stosowano wcześniej profilaktykę wynosił 73,9%, a średni czas jej trwania wynosił 3,5 roku. Chorzy stosujący uprzednio profilaktykę krwawień w większości przyjmowali preparat osoczipochodny zawierający czynnik von Willebranda i czynnik VIII- Haemate P® ($n = 14/17$; 82,4%). Średnia roczna liczba krwawień podczas wcześniejszego leczenia profilaktycznego wynosiła 8,5. Większość uczestników ($n = 15/23$; 65,2%) rozpoczęła długoterminową profilaktykę rVWF w celu poprawy kontroli krwawień.

W kohorcie profilaktyki około menstruacyjnej typy 1 i 2 choroby von Willebranda występowały z równą częstością ($n = 3/7$; 42,9% każdy). U większości uczestników z kohorty profilaktyki około menstruacyjnej ($n = 6/7$; 85,7%) rozpoznano niedokrwistość w okresie wyjściowym. Wśród 7 chorych otrzymujących profilaktykę około menstruacyjną, przed włączeniem do badania **wyłącznie jedna pacjentka stosowała profilaktykę krwawień (z użyciem Haemate P®)**, gdzie średni czas jej trwania wynosił 1,6 roku, a średni roczny wskaźnik krwawień podczas wcześniejszego leczenia profilaktycznego wynosił 2. Większość uczestników ($n = 6/7$; 85,7%) rozpoczęła leczenie profilaktyczne rVWF w celu poprawy kontroli krwawień menstruacyjnych.

Tabela 3. Wcześniejsze leczenie chorych włączonych do analizy (Roberts 2025)

Cecha		Profilaktyka długoterminowa (n = 23)	Profilaktyka około menstruacyjna (n = 7)
Otrzymali wcześniejsze leczenie profilaktyczne, n (%)		17 (73,9)	1 (14,3)
Roczna liczba krwawień u chorych stosujących leczenie profilaktyczne	średnia (SD)	8,5 (8,6)	2,0 (nie dotyczy)
	mediana (IQR)	5,0 (3-9)	2,0 (nie dotyczy)
Czas trwania wcześniejszej profilaktyki, lata, średnia (SD)		3,5 (3,2)	1,6 (nie dotyczy)
Stosowane wcześniej produkty zawierające czynnik VIII/VW, n (%) ^a	HAEMATE-P	14 (82,4)	1 (14,3)
	WILATE	3 (17,6)	0 (0,0)
	ALPHANATE	1 (5,9)	0 (0,0)
	KOATE-DVI	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inne	1 (5,9)	0 (0,0)

^awartości nie sumują się, ze względu na fakt, iż pacjent mógł stosować kilka różnych produktów w tym samym czasie

4.1.1. Skuteczność kliniczna

W ramach oceny skuteczności klinicznej analizowano następujące punkty końcowe:

- Roczny wskaźnik krwawień (w tym krwawień ogółem, krwawień poważnych oraz łagodnych)
- Liczba chorych, u których nie zaobserwowano wystąpienia krwawienia (ang. zero bleeds);
- Czas do ustąpienia krwawienia.

Wyniki zaprezentowano oddzielnie w podgrupach w zależności od typu zastosowanej profilaktyki (długoterminowa vs. około menstruacyjna). Analizę przeprowadzono dla chorych (n=28), dla których dostępne były jednocześnie dane w okresie 12 miesięcy poprzedzającej rozpoczęcie podawania wonikog alfa, oraz dane zgromadzone w okresie 18 miesięcy od rozpoczęcia terapii wonikog alfa.

Tabela 4. Krwawienia (Roberts 2025)

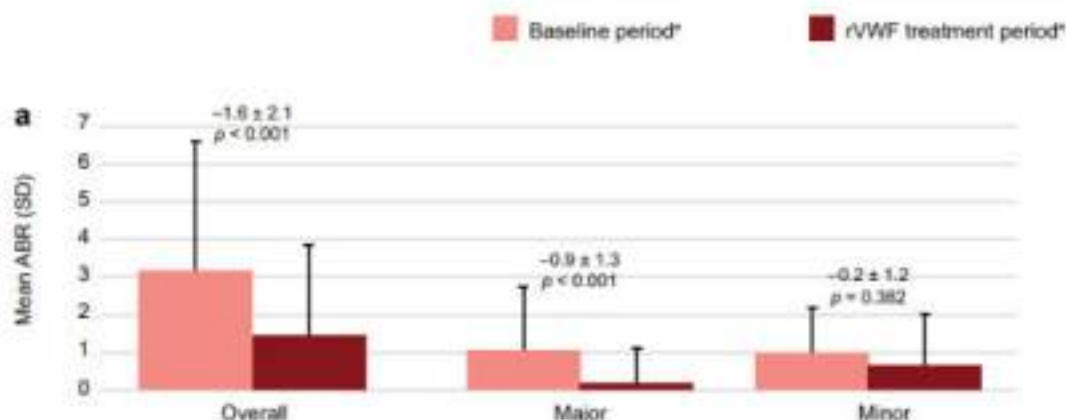
Punkt końcowy	Rodzaj terapii	N*	Haemate P® średnia (SD)	Veyvondi® średnia (SD)	Wartość p
ABR ogółem	Profilaktyka długoterminowa	22	3,2 (3,4)	1,5 (2,3)	p<0,001
	Profilaktyka około menstruacyjna	6	0,7 (0,5)	0,6 (0,8)	p=0,382
ABR dla krwawień poważnych	Profilaktyka długoterminowa	22	1,1 (1,6)	0,2 (0,9)	p<0,001
	Profilaktyka około menstruacyjna	6	0,2 (0,4)	0,0 (0,0)	p=0,688
ABR dla krwawień łagodnych	Profilaktyka długoterminowa	22	1,0 (1,2)	0,7 (1,3)	p=0,382
	Profilaktyka około menstruacyjna	6	0,3 (0,5)	0,4 (0,8)	p=1,000

Punkt końcowy	Rodzaj terapii	N*	Haemate P® średnia (SD)	Veyvondi® średnia (SD)	Wartość p
Czas do ustąpienia krwawienia, h	Profilaktyka długoterminowa	22	58,8 (108,7)**	46,6 (108,4)**	bd
	Profilaktyka około menstruacyjna	6	36,0 (bd)	bd	bd
Punkt końcowy	Rodzaj terapii	N	n (%)	n (%)	Wartość p
Zero bleeds	Profilaktyka długoterminowa	22	1 (4,5)	10 (45,5)	bd
	Profilaktyka około menstruacyjna	6	2 (33,3)	3 (50)	bd

*spośród pacjentów uprzednio stosujących profilaktykę krwawień (n=17 oraz n=1) odpowiednio 82,3% oraz 100% chorych stosowało Haemate P® w grupie profilaktyki długoterminowej oraz profilaktyki około menstruacyjnej

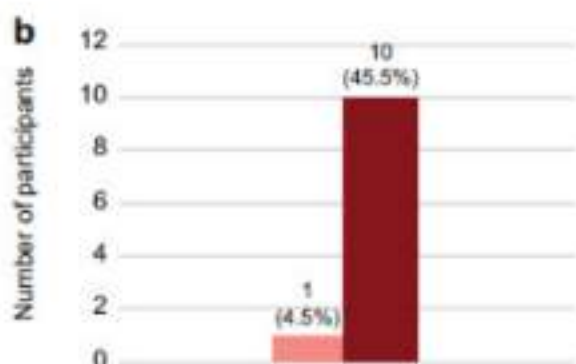
Dane dotyczące krwawień były dostępne u 22 z 23 (95,6 %) uczestników leczonych wonikog alfa w ramach profilaktyki długoterminowej. Autorzy badania podali, iż wskaźnik krwawień ogółem (ABR) uległ istotnej statystycznie oraz klinicznie redukcji ($p < 0,001$, zmiana procentowa: -53%), głównie za sprawą redukcji poważnych krwawień ($p < 0,001$; zmiana procentowa: -82 %) (Rysunek 1). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie redukcji krwawień w przypadku krwawień łagodnych ($-0,2$, $p = 0,382$; iloraz: $0,7$; zmiana procentowa: -30 %). Średni czas do ustąpienia krwawienia skrócił się w okresie leczenia wonikog alfa w porównaniu do okresu sprzed leczenia, kiedy to większość chorych stosowała Haemate P® w ramach profilaktyki krwawień. Większość krwawień w kohorcie profilaktyki długoterminowej, zarówno w okresie stosowania Haemate P®, jak i podczas leczenia wonikog alfa, miała charakter epizodyczny oraz spontaniczny. Konieczność zastosowania leczenia doraźnego w przypadku wystąpienia krwawienia „z przetłumienia” zmniejszyła się w okresie leczenia wonikog alfa w porównaniu do okresu sprzed leczenia. Podobnie krwawienia wymagające wizyt ambulatoryjnych zmniejszyły się w wyniku zastosowanego leczenia w porównaniu do okresu sprzed leczenia.

Rysunek 1. Roczny wskaźnik krwawień ogółem- profilaktyka długoterminowa (Roberts 2025)



Autorzy badania podali również, iż liczba pacjentów, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia (ang. zero bleed) zwiększyła się w okresie leczenia wonikog alfa 10 krotnie w stosunku do wartości sprzed leczenia, gdzie większość chorych stosowała w ramach profilaktyki krwawień Haemate P® (Tabela 4, Rysunek 2).

Rysunek 2. Odsetek chorych, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia „zero bleeds” – profilaktyka długoterminowa (Roberts 2025)



Dane dotyczące krwawień były dostępne u sześciu z siedmiu (85,7 %) uczestników w kohorcie **profilaktyki około menstruacyjnej**. Przeprowadzona przez autorów analiza częstości występowania krwawień wskazała, iż pomimo obserwowanej numerycznej redukcji wskaźnika ABR ogółem obserwowanej w trakcie terapii wonikog alfa (0,7 vs 0,6), uzyskana różnica była nieistotna statystycznie względem okresu sprzed leczenia ($p = 0,382$). Brak istotności statystycznej należy tłumaczyć niewystarczającą liczebnością próby. Autorzy wskazali również, iż odsetek pacjentów, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia (ang. zero bleed) zwiększył się w okresie leczenia wonikog alfa w stosunku do wartości sprzed leczenia (33,3% vs 50%) (Tabela 4). Ponadto, całkowita liczba krwawień zmniejszyła się z czterech do trzech dla porównywanych grup.

4.1.2. Zużycie produktu

Autorzy badania Roberts 2025 podali dane dotyczące zużycia, podając dane dotyczące początkowego i końcowego, tygodniowego zużycia Veyvondi®, dane odnoszące się do rocznej liczby infuzji Veyvondi® na pacjenta oraz dane dotyczące częstości podania dawki w ujęciu tygodniowym.

Tabela 5. Zużycie produktu (Roberts 2025)

Punkt końcowy	Rodzaj terapii	N	Haemate P*		Veyvondi*	
			średnia (SD)	mediana (IQR)	średnia (SD)	mediana (IQR)
Tygodniowe zużycie rVWF/ pacjenta* IU/kg	Profilaktyka długoterminowa	23	125,7 (79)	120 (50,3-150)	122,3 (59,1)	110 (80-160)
	Profilaktyka okołomenstruacyjna	7	43 (18,2)	50 (20-60)	49,2 (17,4)	55 (50-60)
Roczna liczba infuzji rVWF/ pacjenta**	Profilaktyka długoterminowa	23	100,3 (58,6)^	103,6 (41,4, 134,2)^	100,3 (58,6)^	103,6 (41,4, 134,2)^
	Profilaktyka okołomenstruacyjna	7	49,4 (42,5)^	43,8 (15,2-64,1)^	49,4 (42,5)^	43,8 (15,2-64,1)^
Punkt końcowy	Rodzaj terapii	N	n (%)		n (%)	
U N O 1 x dziennie			1 (4,3)		0	

Punkt końcowy	Rodzaj terapii	N	Haemate P*		Veyvondi*	
			średnia (SD)	mediana (IQR)	średnia (SD)	mediana (IQR)
co drugi dzień co 3 dzień 2 x w tyg. 1 x w tyg. co 2 tydzień Inna 1 x dziennie co drugi dzień co 3 dzień 2 x w tyg. 1 x w tyg. co 2 tydzień Inna/podczas menstruacji^^	Profilaktyka długoterminowa	23	1 (4,3)		1 (4,3)	
			11 (47,8)		8 (34,3)	
			1 (4,3)		1 (4,3)	
			5 (21,7)		8 (34,3)	
			4 (17,4)		3 (13,0)	
			0		2 (8,7)	
	Profilaktyka około menstruacyjna	7	0		0	
			0		0	
			0		0	
			0		0	
			0		0	
			1 (14,3)		0	
			4 (57,1)		4 (57,1)^^	

*tygodniowe zużycie na pacjenta (w momencie rozpoczęcia leczenia oraz dla ostatniego dostępnego okresu obserwacji) obliczono wyłącznie dla pacjentów, którzy nie stosowali leczenia doraźnego / epizodycznego; ** liczba infuzji może być niedoszacowana, ponieważ u pacjentów mogły występować okresy nieprzestrzegania zaleceń (non-compliance); ^ podano jedną wartość dla całej obserwacji, zatem przyjęto te same wartości dla Haemate P* oraz Veyvondi*; ^^ dotyczy profilaktyki około menstruacyjnej

Średnia dawka początkowa przyjęta dla Haemate P* w kohorcie **profilaktyki długoterminowej** wynosiła 125,7 IU/kg, i w trakcie terapii wonikog alfa uległa redukcji o 3,4 IU/kg (Tabela 5). Uczestnicy otrzymywali średnio 1,9 dawki produktu na tydzień. Większość uczestników otrzymywała infuzje zarówno w domu, jak i w ośrodku leczenia skaz krwotocznych (n = 15/23; 65,2%).

Średnia dawka początkowa w kohorcie **profilaktyki około menstruacyjnej** wynosiła 43,0 IU/kg, przy czym w trakcie terapii wzrosła o 6,2 IU/kg (Tabela 5). Należy jednak podkreślić fakt, iż z uwagi na małą wielkość próby (n=7) przedstawione zużycie może nie być miarodajne. Przy niewielkiej liczbie pacjentów wyniki mogą być mocno zaburzone przez pojedyncze przypadki (np. pacjent z wyjątkowo dużym zużyciem).

Większość uczestników otrzymywała infuzje produktu w trakcie menstruacji. Dwie uczestniczki otrzymały infuzje dwukrotnie, jedna pięciokrotnie, a jedna uczestnika początkowo otrzymywała jedną infuzję tygodniowo, a w ostatnim okresie infuzje były podawane według decyzji lekarza prowadzącego. Infuzje odbywały się zarówno w domu, jak i w ośrodku leczenia skaz krwotocznych (n = 4/7; 57,1%).

4.1.3. Bezpieczeństwo

Autorzy publikacji w ramach oceny bezpieczeństwa analizowali dwa punkty końcowe zgony oraz przerwanie leczenia. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 6. Bezpieczeństwo (Roberts 2025)

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Zgony	Profilaktyka długoterminowa	23	2 (6,7)*

Punkt końcowy	Interwencja	N	n (%)
Przerwanie leczenia	Profilaktyka około menstruacyjna	7	0 (0,0)*
	Profilaktyka długoterminowa	23	4 (17,4)
	Profilaktyka około menstruacyjna	7	2 (28,6)

*obliczono na podstawie dostępnych danych

Wyniki z zakresu bezpieczeństwa wskazują, iż w kohorcie pacjentów stosujących **profilaktykę długoterminową** w trakcie leczenia wonikog alfa czterech uczestników (17,4%) przerwało terapię. Powodami, dla których przerwano leczenie były zgon (2 chorych), redukcja krwawień (1pacjent) oraz nasilenie krwawień (1 chory). Żaden z dwóch zgonów nie był związany ani z chorobą von Willebrands (VWD), ani z leczeniem rVWF. Jeden z uczestników zmarł na skutek zakażenia COVID-19 w przebiegu raka płuca w stopniu zaawansowania IV; przyczyną zgonu drugiego uczestnika była nagła śmierć sercowa i encefalopatia wątrobowa wtórna do choroby wątroby.

W kohorcie pacjentów stosujących **profilaktykę około menstruacyjną** w trakcie leczenia wonikog alfa dwóch (28,6 %) pacjentów przerwało terapię z powodu wystąpienia redukcji liczby krwawień (na wniosek lekarza prowadzącego).

5. Analiza efektywności klinicznej Veyvondi® (wonikog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda

5.1. Charakterystyka badań

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 rejestracyjne, otwarte badania kliniczne fazy 3 oceniające efektywność kliniczną wonikog alfa w profilaktyce długoterminowej krwawień (Leebeek 2022), leczeniu doraźnym krwawień (Gill 2015) oraz profilaktyce i leczeniu krwawień wśród chorych zakwalifikowanych do planowanych zabiegów chirurgicznych (Peyvandi 2019). Ponadto, zidentyfikowano 1 trwające badanie RCT (ang. cross-over) oceniające skuteczność wonikog alfa w profilaktyce około menstruacyjnej (u kobiet doświadczających obfitych krwawień menstruacyjnych) krwawień u kobiet z chorobą von Willebranda (Ragini 2023). Krótką charakterystykę badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 7. Krótka charakterystyka badań (Gill 2015, Peyvandi 2019, Leebek 2022, Ragini 2023)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
<i>Gill 2015</i>	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	37 pacjentów (18-65 lat) z ciężką* postacią choroby VW, z historią co najmniej jednego krwawienia wymagającego podania FVIII/VWF w okresie 12 miesięcy poprzedzającym włączenie do badania	VEYVONDI® ± rFVIII (Advate®) w leczeniu doraźnym krwawień	- Parametry farmakokinetyczne - Liczba krwawień - Skuteczność hemostatyczna - Zużycie rVWF/rFVIII - Bezpieczeństwo leczenia
<i>Peyvandi 2019</i>	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	15 pacjentów (≥18-lat) z ciężką** postacią choroby VW, poddanych planowanej interwencji chirurgicznej	VEYVONDI® ± rFVIII (Advate®) w profilaktyce /leczeniu okołozabiegowym	- Parametry farmakokinetyczne - Skuteczność hemostatyczna - Zużycie FVIII/VWF - Bezpieczeństwo leczenia
<i>Leebeek 2022</i>	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	23 pacjentów (≥18-lat) z ciężką (VWF:RCo < 20 IU/dl) postacią choroby VW	VEYVONDI® w profilaktyce długoterminowej (porównanie z historyczną grupą kontrolną otrzymującą uprzednio leczenie doraźne lub profilaktykę krwawień)	- Parametry farmakokinetyczne - Liczba i częstotliwość krwawień - Zużycie rVWF, rFVIII - Bezpieczeństwo leczenia
<i>Ragini 2023</i>	Prospektywne, otwarte, randomizowane	36 kobiet (w wieku od 13 do 45 lat) z chorobą VW, zdefiniowaną jako VWF:RCo	VEYVONDI® vs kwas traneksamowy w	- Wskaźnik PBAC* - Długość cyklu

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
	wieloośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	< 0,50 IU/ml, oraz z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi (HMB), zdefiniowanymi jako wynik w skali oceny krwawienia miesięczkowego (PBAC) wynoszący więcej niż 100 w jednym z dwóch ostatnich cykli	profilaktyce około menstruacyjnej krwawień	- Nasilenie cyklu - Jakość życia (SF-36) - Bezpieczeństwo leczenia

*typ 3 choroby VW oraz ciężki typ 1 oraz typ 2A (VWF:RCo < 20 IU/dL), typ 2B (rozpoznany na podstawie badania genetycznego), typ 2N (FVIII:C < 10 IU/dL oraz rozpoznanie na podstawie badania genetycznego), typ 2M lub typ 3 (VWF:Ag < 3 IU/dL); ** Typ 1: stężenie antygenu VWF (VWF:Ag) i aktywności kofaktora ristocetyny (VWF:RCo) < 20 IU/dL; Typ 2A: brak multimerów o wysokiej masie cząsteczkowej oraz stosunek VWF:RCo/VWF:Ag < 0,6, Typ 2B: obecność określonego genotypu, Typ 2M: obecność wszystkich multimerów przy stosunku VWF:RCo/VWF:Ag < 0,6, Typ 2N: aktywność czynnika VIII (FVIII:C) < 10% z potwierdzoną dokumentacją genetyczną, Typ 3: VWF:Ag < 3 IU/dL; *PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) jest narzędziem służącym do oceny ilości krwi utraconej

5.2. Profilaktyka długoterminowa krwawień

5.2.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Leebeek 2022* analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- Częstość krwawień spontanicznych, w tym roczny wskaźnik wymagających leczenia krwawień spontanicznych w ocenie badacza (sABR) – pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Liczba krwawień (w tym „krwawień z przetłumienia”);
- Liczba chorych, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia (ang. *zero bleeds*);

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w Załączniku.

Ocena skuteczności dla większości ocenianych punktów końcowych została przeprowadzona dla populacji obejmującej wszystkich pacjentów, którzy zostali włączeni do badania (poddani leczeniu).

Tabela 8. Krwawienia (*Leebeek 2022*)

Punkt końcowy	Podgrupa badania	Populacja	Rodzaj interwencji	N	średnia (95% CI) [przed]*	średnia (95% CI) [po]*
sABR	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	6,54 (2,52; 17)	0,56 (0,15; 2,05)
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień		Profilaktyka długoterminowa	10	0,51 (0,04; 6,31)	0,28 (0,02; 3,85)
Punkt końcowy	Podgrupa badania	Populacja	Rodzaj interwencji	N	n zdarzeń	
Liczba krwawień	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	201	9
	Wcześniejsza profilaktyka		Profilaktyka długoterminowa	10	50	18

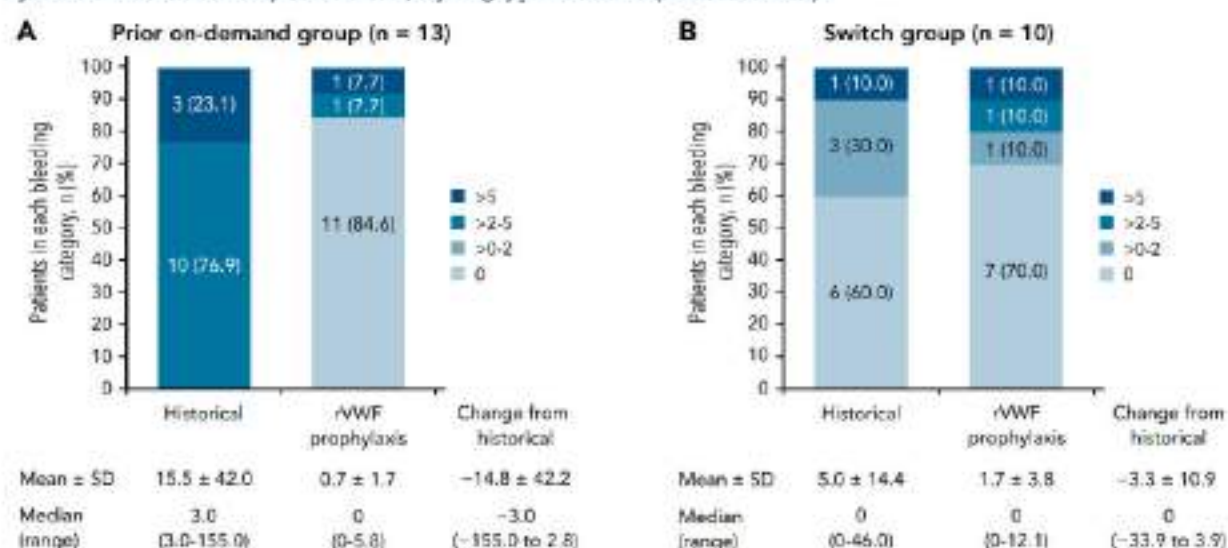
	krwawień					
Zero bleeds	Wcześniejse leczenie dorażne krwawień	Dorośli (>18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	0 (0,0)	11/13 (84,6)**
	Wcześniejse profilaktyka krwawień		Profilaktyka długoterminowa	10	6 (60)	7/10 (70)**

*w porównaniu z historyczną grupą kontrolną stosującą, w przypadku podgrupy *prior prophylaxis* osoczipochodne koncentraty zawierające czynnik VIII i czynnik VWF, oraz w przypadku podgrupy *demand* chorych wymagających podania czynnika VWF z powodu występowania krwawień w okresie roku przed włączeniem do badania; ** liczba (odsetek) chorych

U kohorcie chorych, którzy przed włączeniem do badania przyjmowali koncentraty FVIII/VWF jako **leczenie dorażne krwawień** średni roczny wskaźnik krwawień spontanicznych wymagających leczenia (sABR) uległ redukcji o 91,5% (współczynnik: 0,085 [95% CI: 0,021; 0,346]). Średni wskaźnik sABR dla krwawień wymagających leczenia zmniejszył się z 6,54 [95% CI: 2,52; 17,00] do 0,56 [95% CI: 0,15; 2,05]. Uzyskana różnica jest istotna statystycznie oraz klinicznie.

U pacjentów, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali profilaktykę krwawień w postaci stosowania osoczipochodnych koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik VW którą następnie zmieniono na profilaktykę z zastosowaniem rekombinowanego czynnika VW, **średni roczny wskaźnik sABR** dla krwawień spontanicznych wymagających leczenia (sABR) **uległ redukcji o 45%** (współczynnik: 0,550; 95% CI: 0,086–3,523). Średni wskaźnik sABR dla krwawień spontanicznych wymagających leczenia w porównywanych kohortach zmniejszył się z 0,51 (95% CI: 0,04–6,31) do 0,28 (95% CI: 0,02–3,85). Choć **zaobserwowana różnica ma znaczenie kliniczne**, niewystarczająca liczebność próby uniemożliwiła osiągnięcie istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Rysunek 3. Krwawienia spontaniczne, wymagające leczenia (Leebeek 2022)



W trakcie 12-miesięcznego okresu badania odnotowano łącznie 31 epizodów krwawień „z przetamania” wymagających leczenia. U kohorcie chorych, którzy przed włączeniem do badania przyjmowali koncentraty FVIII/VWF jako leczenie dorażne krwawień wystąpiło 12 epizodów krwawień u 4 pacjentów. U pacjentów,

którzy przed włączeniem do badania otrzymywali profilaktykę krwawień w postaci stosowania osoczipochodnych koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik VW wystąpiło 19 epizodów krwawień u 3 pacjentów. Większość krwawień miała łagodny lub umiarkowany charakter (odpowiednio 75% w grupie wcześniejszego leczenia krwawień oraz 89% w grupie wcześniejszej profilaktyki krwawień) oraz charakter samoistny (odpowiednio 75% i 95%) oraz wymagała jedynie pojedynczej infuzji rVWF (odpowiednio 66,7% i 88,9%), z rFVIII lub bez.

Większość krwawień z „przetamania” występowała w lokalizacjach śluzówkowych i obserwowana była wyłącznie pacjentów z typem 3 choroby VW. Autorzy publikacji podali, iż kohorcie chorych, którzy przed włączeniem do badania przyjmowali koncentraty FVIII/VWF jako leczenie doraźne krwawień wszystkie epizody krwawień (12/12; 100%) uznano za skutecznie opanowane, wskazując, iż skuteczność hemostatyczna została oceniona jako doskonała lub dobra. U pacjentów, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali profilaktykę krwawień w postaci stosowania osoczipochodnych koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik VW skuteczność hemostatyczna krwawień została oceniona wyłącznie dla 9 krwawień (10 krwawień nie poddano ocenie) a wynik na poziomie doskonałym/dobrym dotyczył 7/9 krwawień (77,8%), podczas gdy w dwóch przypadkach krwawień skuteczność hemostatyczna została oceniona na poziomie zadowalającym (22,2%).

U trzech pacjentów w trakcie 12 miesięcznego okresu obserwacji wystąpiła konieczność przeprowadzenia małych zabiegów chirurgicznych (ekstrakcja zęba, iniekcja kwasu hialuronowego w okolicę stawu skokowego oraz usunięcie zmian skórnych z klatki piersiowej, ręki i twarzy). U wszystkich trzech pacjentów podanie rVWF rozpoczęto w dniu poprzedzającym zabieg, a następnie kontynuowano w dniu zabiegu oraz w okresie pooperacyjnym. W przypadku zabiegu stomatologicznego zastosowano łącznie 2 infuzje rVWF (łączna dawka 98 IU/kg), w przypadku usunięcia zmian skórnych – łącznie 5 infuzji rVWF (łączna dawka 130 IU/kg) przez okres do 7 dni po zabiegu, natomiast w przypadku iniekcji kwasu hialuronowego łącznie 6 infuzji rVWF (łączna dawka 234 IU/kg) przez okres 18 dni po zabiegu. U żadnego z pacjentów nie odnotowano śródoperacyjnej lub pooperacyjnej utraty krwi większej niż przewidywana. Skuteczność hemostatyczną, zarówno śródoperacyjną, jak i pooperacyjną, oceniono jako „doskonałą” u wszystkich trzech pacjentów.

5.2.2. Zużycie rVWF

W badaniu Leebeek 2022 autorzy podali dane odnoszące się do zużycia wonikog alfa. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Zużycie rVWF w okresie 12 miesięcy (Leebeek 2022)

Punkt końcowy	Podgrupa badania	Populacja	Rodzaj interwencji	N	średnia (SD)	mediana (zakres)
Dawka rVWF na infuzję (skorygowana o masę ciała), IU/kg	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	52,2 (3,8)	52,9 (44,8-58,8)
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	52,2 (16,2)	55,9 (24,4-79,4)
Tygodniowa dawka rVWF na pacjenta, IU/kg	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	96,6 (40,6)	95,6 (34,9-187,8)
	Wcześniejsza			10	94,0	106,8 (48,0-

	profilaktyka krwawień				(30,4)	128,0)
Liczba infuzji na pacjenta	Wcześniejse leczenie dorażne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	65,1 (36,4)	67,0 (2-116)
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	87,8 (30,2)	104,5 (31-116)
Liczba infuzji na pacjenta/tydzień	Wcześniejse leczenie dorażne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	1,9 (0,7)	1,9 (0,7-3,5)
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	1,9 (0,4)	2,0 (0,8-2,1)
Punkt końcowy	Podgrupa badania	Populacja	Rodzaj interwencji	N	n (%)	
Konieczność ≥1 podwyższenia dawki	Wcześniejse leczenie dorażne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	1 (7,7)	
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	1 (20,0)	

Łączna liczba infuzji w podgrupie chorych, którzy przed włączeniem do badania przyjmowali koncentraty FVIII/VWF jako leczenie dorażne krwawień wynosiła 846 infuzji, podczas gdy dla podgrupy chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali profilaktykę krwawień w postaci stosowania osoczipochodnych koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik VW 878 infuzji. Ponad 80% pacjentów otrzymało ≥70% zaplanowanych infuzji. Compliance terapeutyczny w poszczególnych podgrupach badania wynosił odpowiednio od 36% do 100% oraz od 67% do 100%. Autorzy pracy wskazali, iż mediana dawki rVWF na infuzję skorygowana o masę ciała w podgrupie chorych stosujących wcześniej koncentraty FVIII/VWF jako leczenie dorażne wynosiła 52,9 (IQR: 44,8-58,8) IU/kg. W podgrupie chorych stosujących wcześniej profilaktykę krwawień 55,9 (IQR: 24,4-79,4) IU/kg. Analogicznie mediana liczby infuzji na pacjenta na tydzień wynosiła odpowiednio 1,9 oraz 2,0. Konieczność co najmniej jednokrotnego podwyższenia dawki dotyczyła jednego pacjenta w każdej z podgrup badania (Tabela 9).

W trakcie 12-miesięcznego okresu badania odnotowano łącznie 31 epizodów krwawień „z przetamania” wymagających leczenia. Mediana średniej dawki rVWF podawanej doraźnie (z rFVIII lub bez) wynosiła odpowiednio 52,2 IU/kg w grupie chorych, którzy przyjmowali koncentraty FVIII/VWF jako leczenie dorażne krwawień oraz 53,4 IU/kg w grupie chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali profilaktykę krwawień w postaci stosowania osoczipochodnych koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik VW. W przypadku 7 epizodów krwawienia, które wystąpiły u łącznie trzech pacjentów (1 w grupie wcześniejszego leczenia dorażnego krwawień oraz 2 w grupie wcześniejszej profilaktyki) otrzymało pojedynczy wlew rFVIII jako uzupełnienie leczenia rVWF. Mediana średniej dawki rFVIII podawanej doraźnie wynosiła odpowiednio dla analizowanych podgrup 27,8 IU/kg oraz 23,2 IU/kg.

Stosowanie leków antyfibrynolitycznych było dozwolone w leczeniu łagodnych krwawień, jeśli nie uznano za konieczne podania dodatkowej infuzji rVWF. U dwóch pacjentów (po jednym w każdej podgrupie) zareportowano równoczesne stosowanie leków antyfibrynolitycznych.

5.2.3. Bezpieczeństwo

W badaniu Leebeek 2022 autorzy w ramach oceny bezpieczeństwa analizowali częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do przerwania leczenia rVWF, zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (z podaniem potencjalnego związku z podaniem rVWF oraz w podziale na stopień nasilenia), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 10. Bezpieczeństwo (Leebeek 2022)

Punkt końcowy		Podgrupa badania	Populacja	Rodzaj interwencji	N	n (%) /liczba zdarzeń
AE ogółem*	Ogółem	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	10 (76,9)/26
	Łagodne					7 (53,8)/18
	Umiarkowane					1 (7,7)/5
	Poważne					2 (15,4)/3
	Ogółem	Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	7 (70,0)/15
	Łagodne					4 (40,0)/12
	Umiarkowane					2 (20,0)/2
	Poważne					1 (10,0)/1
Ciężkie AE (SAE)		Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	1 (7,7)/1
		Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	2 (20,0)/2
AE wskazane jako związane z podaniem rVWF		Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	0
		Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	0
AE związane z zastosowanymi w badaniu procedurami		Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	0
		Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	0
Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z zastosowanymi w badaniu procedurami		Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	0
		Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	0
Zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia rVWF		Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	13	1 (7,7)/1
		Wcześniejsza profilaktyka krwawień			10	1 (4,3)/1
Zdarzenia niepożądane		Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka	13	0

prowadzące do zgonu	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV	długoterminowa	10	0
Zdarzenia niepożądane zagrażające życiu	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	0
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	0
Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI)	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	1 (7,7)/1**
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	1 (10,0)1^
Ból głowy	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	4 (30,8)/4
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	0
Ból stawów	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	1 (7,7)/1
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	2 (20,0)/2
Podwyższony poziom ALAT	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	1 (7,7)/1
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	1 (10,0)1
Infekcja ucha	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	2 (15,4)/2
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	0
Zapalenie żołądka	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	0
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	2 (20,0)/2
Uraz stawu	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	2 (15,4)/2
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	0
Infekcje dróg moczowych	Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Dorośli (≥18 lat)	Profilaktyka długoterminowa	13	1 (7,7)/1
	Wcześniejsza profilaktyka krwawień	ciężka choroba VV		10	1 (10,0)1

*pacjent był uwzględniany tylko raz, przyjmując najwyższy stopień nasilenia zdarzenia, ** plamica, która pojawiła się w wyniku urazu, została sklasyfikowana jako zdarzenie zakrzepowo-zatorowe (zgodnie z szerokim zapytaniem SMQ); badacz uznał je za inne niż poważne i niezagrożające życiu, a objawy ustąpiły bez konieczności interwencji, *świądząca wysypka została sklasyfikowana jako reakcja nadwrażliwości, badacz uznał, że nie jest ona poważna jak również nie zagraża życiu chorego, a objawy ustąpiły bez konieczności interwencji.

Autorzy publikacji Leebeek 2022 podali, iż w trakcie trwania badania nie odnotowano zdarzeń niepożądanych o charakterze zagrażającym życiu ani zgonów. U 17 pacjentów (73,9%) odnotowano 41 wystąpienie zdarzeń niepożądanych (AEs) (Tabela 10). U trzech pacjentów zgłoszono trzy ciężkie zdarzenia niepożądane, z których żadne nie zostało uznane za związane z podaniem rVWF.

W podgrupie chorych, którzy przed włączeniem do badania przyjmowali koncentraty FVIII/VWF jako leczenie doraźne krwawień zareportowano jedno ciężkie zdarzenie niepożądane niezwiązane z przyjmowanym lekiem, które dotyczyło rozległych obrażeń wymagających hospitalizacji będących skutkiem upadku.

W podgrupie chorych, którzy przed włączeniem do badania otrzymywali profilaktykę krwawień w postaci stosowania osoczipochodnych koncentratów czynnika VIII zawierających czynnik VW jeden chory wymagał hospitalizacji z powodu tagodnego zakażenia układu moczowego, rozpoznanego po krótkim pobycie w szpitalu związanym z bólem brzucha i podejrzeniem zapalenia wyrostka robaczkowego. Ponadto, u innego pacjenta z tej podgrupy rozpoznano reumatoidalne zapalenie stawów wymagające hospitalizacji; pacjent został wypisany ze szpitala z częściową poprawą, jednak choroba utrzymywała się.

Jedynie u jednego pacjenta w grupie wcześniejszego leczenia doraźnego krwawień wystąpiło zdarzenie niepożądane, które badacz uznał za potencjalnie związane z leczeniem rVWF był to umiarkowanie nasilony ból głowy. Objaw pojawił się w trakcie infuzji rVWF, ustąpił, a następnie nawrócił, co doprowadziło do przerwania leczenia rVWF i wycofania pacjenta z badania. W wywiadzie u pacjenta stwierdzono nadmierną konsumpcję alkoholową oraz nadciśnienie tętnicze i depresję, co mogło stanowić alternatywne przyczyny wystąpienia bólu głowy. Objaw ustąpił w ciągu 3 dni od wycofania pacjenta z badania. Nie odnotowano ciężkich zdarzeń niepożądanych uznanych za związane z rFVIII lub procedurami badania.

U dwóch pacjentów (po jednym w każdej grupie) wystąpiły zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania: swędząca wysypka została zaklasyfikowana jako reakcja nadwrażliwości natomiast plamica pourazowa została zaklasyfikowana jako zdarzenie zakrzepowo-zatorowe. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane przez badaczy za poważne lub ciężkie.

5.2.4. Immunogenność

W badaniu *Leebeek 2022* autorzy analizowali również dane z zakresu immunogenności Veyvondi®. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 11. Immunogenność (*Leebeek 2022*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)
Wystąpienie inhibitora	Dorośli (≥18 lat) ciężka choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	0 (0,0)

Autorzy publikacji wskazali, iż nie stwierdzono wystąpienia przeciwciał wiążących ani neutralizujących skierowanych przeciwko rVWF lub FVIII.

5.3. Profilaktyka okołozabiegowa

5.3.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Peyvandi 2019* analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- Ogólna skuteczność hemostatyczna oceniona w czasie 24 h po podaniu ostatniej dawki rVWF lub zakończeniu badania, którekolwiek wystąpiło jako pierwsze - pierwszorzędowy punkt końcowy;
- Śródoperacyjna skuteczność hemostatyczna – ocena przez chirurga.
- Śródoperacyjna utrata krwi (rzeczywista vs przewidywana).

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w Załączniku.

Skuteczność hemostatyczną oceniano w 4 stopniowej skali (doskonała/dobra/zadowalająca/nieznaczna), a ocena prowadzona była przez badacza. Dodatkowo przeprowadzono również ocenę skuteczności hemostatycznej w trakcie trwania zabiegu (skuteczność hemostatyczna śródoperacyjna), której oceny dokonywał chirurg.

Tabela 12. Skuteczność hemostatyczna (Peyvandi 2019)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba chorych	% [90% CI]
Ogólna - Doskonała/dobra	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	15	100 [81,9; 100]
Śródoperacyjna - Doskonała/dobra	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	15	100 [81,9; 100]

Autorzy publikacji Peyvandi 2019 wskazali, iż doskonała/dobra ogólna skuteczność hemostatyczna dotyczyła wszystkich chorych poddanych zabiegowi chirurgicznemu (100%). Śródoperacyjna skuteczność hemostatyczna została określona jako doskonała lub dobra u wszystkich chorych bez względu na rodzaj procedury chirurgicznej. Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej z uwzględnieniem typu choroby VW oraz rodzaju zabiegu zaprezentowano w poniżej.

Tabela 13. Ogólna skuteczność hemostatyczna dobra lub doskonała* – dane w podgrupach (Peyvandi 2019)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba chorych	% (N doskonała/N dobra)
Typ choroby von Willebranda				
Typ 3 choroby VW	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	8	100 (7/1)
Rodzaj zabiegu chirurgicznego				
Mały	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	4	100 (4/0)
W obrębie jamy ustnej	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	1	100 (0/1)
Duży	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	10	100 (7/3)

Tabela 14. Śródoperacyjna utrata krwi (Peyvandi 2019)

Grupa	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba chorych	Średnia (SD)
Rzeczywista utrata krwi ogółem, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	15	94 (178)
Przewidywana utrata krwi ogółem, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	14*	106 (162)
Rzeczywista utrata krwi- zabiegi małe, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	4	0 (0)
Przewidywana utrata krwi -zabiegi małe, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	4	2,5 (5)
Rzeczywista utrata krwi- zabiegi duże, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	10	127 (209)

Grupa	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba chorych	Średnia (SD)
Przewidywana utrata krwi - zabieg duży, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9*	153 (186)
Rzeczywista utrata krwi - zabieg w obrębie jamy ustnej, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	1	145 (nd)
Przewidywana utrata krwi - zabieg w obrębie jamy ustnej, ml	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	1	100 (nd)

*dla jednego chorego nie zebrano pomiarów w tym zakresie

Autorzy podali, iż rzeczywista średnia ilość utraconej krwi wyrażona w ml była niższa od przewidywanej utraty krwi niezależnie od rodzaju zabiegu (94 ml vs. 106 ml, utrata rzeczywista stanowiła 70% z utraty oczekiwanej) jak również zarówno dla zabiegów małych (0 ml vs. 2,5 ml) i dużych (127 ml vs. 153 ml, utrata rzeczywista stanowiła 60% z utraty oczekiwanej) (Tabela 14). Wyjątek stanowią zabiegi w obrębie jamy ustnej, gdzie wskazano, że przewidywana ilość krwi traconej (100 ml) jest niższa niż rzeczywista ilość krwi utraconej (145 ml).

5.3.2. Zużycie rVWF/rFVIII

W próbie klinicznej *Peyvandi 2019* autorzy podali dane odnoszące się do zużycia Veyvondi® oraz Advate®. Autorzy podali, iż chorzy otrzymywali dodatkowo Advate® w przypadku gdy po podaniu pierwszej dawki Veyvondi® nie osiągnęli rekomendowanych poziomów endogennej aktywności FVIII:C (≥30 IU/dL dla zabiegów małych, oraz ≥60 IU/dL dla zabiegów dużych). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zużycie rVWF / rFVIII (*Peyvandi 2019*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba infuzji	Mediana (zakres)
Łączna liczba infuzji	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	104*	-
Liczba infuzji/pacjenta**	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	104	6 (2-15)
Liczba dni ekspozycji na rVWF	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	104	6 (2-15)
Dawka rVWF w okresie 12-24 h przed zabiegiem, IU/kg	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	15	55 (36,1-59,9)
Dawka rVWF w okresie 1-2 h przed zabiegiem, IU/kg	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	15	35,8 (8,0-82,7)
Dawka rFVIII w okresie 1 h przed zabiegiem, IU/kg	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	2	1 pacjent: 14,5 (nd) 2 pacjent: 22,8 (nd) 3 pacjent: 42,3 (nd)
Dawka rVWF w czasie trwania zabiegu, IU/kg	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	1	18,1 (nd)
Dawka rVWF po zabiegu, IU/kg	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	73	189,8 (36,1-533,3)
Dawka rFVIII po zabiegu, IU/kg	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	1	1 pacjent: 60,7* (nd)
Całkowita dawka rVWF, IU/kg	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	73	220,4 (538-648,4)

*z czego 11 (10,6%) wymagało jednoczesnego podania rFVIII, z czego w przypadku 2 z powodu nieosiągnięcia docelowego stężenia FVIII:C wynoszącego ≥ 20 dL⁻¹; ** całkowita liczba dawek podanych w okresie przedoperacyjnym (12-24 godziny przed zabiegiem), dawek

przedoperacyjnych (1–2 godziny przed zabiegiem), dawek śródoperacyjnych oraz dawek pooperacyjnych, ^ pacjent otrzymał łącznie 6 infuzji rFVIII (7.6 IU/kg z 4 oraz 15.2 IU/kg x 2)

Autorzy badania wskazali, iż łączna liczba infuzji wonikog alfa wynosiła 104, z czego niespełna 11% wymagało jednoczesnego podania rFVW oraz rFVIII. Mediana liczby infuzji rVWF na pacjenta wynosiła 6 (zakres: 2–15), podobnie jak mediana dni ekspozycji na rVWF. Mediana całkowitej dawki rVWF wynosiła 220,4 (638–648,4) IU/kg, a mediana liczby dni ekspozycji na rVWF wynosiła 3. Większość pacjentów (n = 12) otrzymywała infuzję rVWF nie częściej niż raz dziennie; spośród nich 11 pacjentów nie było leczonych codziennie, a odstępy między kolejnymi infuzjami wynosiły 2–9 dni. Trzech pacjentów wymagających przeprowadzenia dużych zabiegów chirurgicznych (laparoskopowa cholecystektomia u pacjenta z typem 2M choroby VW, ekstrakcja zęba trzonowego u pacjenta z typem 3 choroby VW raz wszczepienie protezy stawu skokowego lewego u pacjenta z typem 3 choroby VW) otrzymywało infuzję dwa razy dziennie przez ≥ 1 dzień, przy czym większość infuzji podawano w odstępach około 12 godzin.

Spośród pięciu pacjentów, którzy otrzymali łącznie 11 jednoczesnych infuzji rVWF i rFVIII, trzech pacjentów z typem 3 choroby VW otrzymało pojedynczą infuzję rFVIII na jedną godzinę przed planowanym dużym zabiegiem, z czego dwóch z nich otrzymało dodatkowo infuzję rFVIII pomimo zachowanego docelowego stężenia FVIII:C ≥ 60 IU/dl. Ponadto, kolejny pacjent poddany ekstrakcji zęba trzonowego otrzymał pooperacyjnie sześć jednoczesnych podań rVWF i rFVIII; pooperacyjne wartości FVIII:C przed podaniem czynnika mieściły się w zakresie 110–152 IU/dl w pięciu przypadkach, a szczytowe stężenie FVIII:C u tego pacjenta w tym okresie wynosiło 168 IU/dl. Kolejny, pacjent z typem 1 choroby VW otrzymał pojedyncze jednoczesne podanie śródoperacyjnie rFVIII podczas ekstrakcji zęba, mimo że śródoperacyjne stężenie FVIII:C przed wlewem wynosiło 72 IU/dl. Z kolei pacjent z chorobą von Willebranda typu 3 otrzymał pojedyncze jednoczesne podanie pooperacyjnie w związku z synowektomią radioizotopową, mimo że pooperacyjne stężenie FVIII:C przed infuzją wynosiło 73 IU/dl. Pacjent ten otrzymał również pooperacyjnie pojedynczą dawkę samego rVWF. Dwóch pacjentów nie otrzymało po zabiegu żadnych dodatkowych dawek rVWF. Wyniki dotyczące zużycia rVWF z uwzględnieniem rodzaju zabiegu zaprezentowano w tabeli poniżej.

Tabela 16. Zużycie rVWF – dane w podgrupach (Peyvandi 2019)

Rodzaj zabiegu/punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba infuzji/pacjenta	Liczba dni ekspozycji na rVWF	Dawka rVWF w okresie 12-24 h przed zabiegiem, IU/kg	Dawka rVWF w okresie 1-2 h przed zabiegiem, IU/kg	Dawka rVWF po zabiegu, IU/kg	Całkowita dawka rVWF, IU/kg
			mediana (zakres)					
Mały (n=4)	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okołozabiegowa	3 (2-4)	3 (2-4)	57,2 (55,0-59,9)	39,3 (8,0-46,4)	79,3 (42,8-115,9)	119,9 (63,8-217,3)
Duży (n=10)	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okołozabiegowa	7,5 (4-15)	6,5 (4-15)	49,3 (37,4-57,6)	37,6 (15,7-82,7)	214,8 (47,7-533,3)	307,6 (125,2-648,4)
W obrębie jamy ustnej (n=1)	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okołozabiegowa	5 (nd)	4 (nd)	36,1 (nd)	18,1 (nd)	36,1 (nd)	108,4 (nd)

5.3.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Peyvandi 2019* autorzy w ramach oceny bezpieczeństwa analizowali częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia (AE) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 17. Bezpieczeństwo (*Peyvandi 2019*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba (%) chorych	Liczba zdarzeń
Zgony	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okolozabiegowa	0	0
TEAE ogółem	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okolozabiegowa	6 (40)*	12
Ciężkie AE (SAE)	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okolozabiegowa	2 (13,4)*	2
Ciężkie reakcje nadwrażliwości	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okolozabiegowa	0	0
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okolozabiegowa	1 (6,7)*	1
Poważne reakcje nadwrażliwości	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba WW	Profilaktyka okolozabiegowa	0	0

*obliczone na podstawie dostępnych danych

Autorzy publikacji *Peyvandi 2019* wskazali, iż nie odnotowano przypadków zgonu w czasie trwania badania. W trakcie trwania badania u sześciu pacjentów zgłoszono 12 działań niepożądanych nasilających się lub pojawiających w trakcie leczenia (TEAE), obejmujących: trądzik, niedokrwistość, zakrzepicę żył głębokich (DVT), zapalenie uchyłków jelita, zawroty głowy, suchą skórę, ból głowy, obrzęk stawu, zapalenie nosogardzieli, ból w obrębie miednicy oraz obrzęk obwodowy. Wśród nich u dwóch pacjentów wystąpiły ciężkie zdarzenia niepożądane takie jak zapalenie uchyłków (1 pacjent) oraz zakrzepica żył głębokich (1 pacjent). Żadne z opisanych zdarzeń nie zostało uznane przez badacza za związane z leczeniem. Odnotowano jeden przypadek innej niż ciężka zakrzepicy żył głębokich. Przypadek ten dotyczył 42-letniej kobiety z chorobą von Willebranda typu 3, o wskaźniku masy ciała (BMI) 24,6 kg/m², poddanej dużej operacji całkowitej wymiany stawu biodrowego. Skuteczność hemostatyczna terapii została w jej przypadku oceniona jako „doskonała”. Badanie ultrasonograficzne metodą Dopplera żył kończyn dolnych wykonane przed zabiegiem nie wykazało cech zakrzepicy. Zgodnie z decyzją badacza, pacjentka rozpoczęła profilaktykę przeciwzakrzepową dabigatranem w dawce 220 mg/dobę w dniu zabiegu. Standardowe badanie ultrasonograficzne (Duplex) przeprowadzone w szpitalu w 4. dobie pooperacyjnej – mimo braku objawów klinicznych – ujawniło bezobjawową, niepoważną zakrzepicę żyły kończyny dolnej lewej. U pacjentki stwierdzono zakrzepicę okluzyjną żyły udowej wspólnej oraz głębokiej żyły udowej. W dniu rozpoznania poziom ADAMTS-13 wynosił 37%. Profilaktyka przeciwzakrzepowa została zmieniona z dabigatranu na enoksaparynę w dawce 80 mg dwa razy na dobę i była kontynuowana do 17. doby pooperacyjnej, kiedy to pacjentkę wypisano ze szpitala i włączono rywaroksaban w dawce 20 mg raz na dobę.

W 8. dobie po zabiegu badanie ultrasonograficzne (Duplex) wykazało utrzymujący się swobodny zakrzep w lewej żyły udowej wspólnej. Zdarzenie to zostało zakwalifikowane jako ciężkie działanie niepożądane i skutkowało implantacją wyjmowanego filtra w żyłę główną dolną, bez powikłań. Zakrzepica uległa następnie

całkowitemu ustąpieniu (filtr został usunięty po 2 miesiącach). Badacz uznał, że zdarzenie było związane z obecnością licznych czynników ryzyka, takich jak otyłość, zabieg operacyjny oraz unieruchomienie, a nie z podaniem rVWF/ rFVIII. Niemniej jednak, pomimo istnienia wskazanych czynników ryzyka, sponsor badania – ze względu na kontynuację leczenia w okresie pooperacyjnym – dokonał ponownej oceny zdarzenia i zakwalifikował je jako prawdopodobnie związane z leczeniem. Autorzy podali również, że nie odnotowano poważnych przypadków reakcji nadwrażliwości.

5.3.4. Immunogenność

W badaniu *Peyvandi 2019* autorzy analizowali również dane z zakresu immunogenności Veyvondi®. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 18. Immunogenność (*Peyvandi 2019*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)
Wystąpienie inhibitora	Dorośli (≥18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	0 (0)

Autorzy badania podkreślili, że wśród pacjentów poddanych terapii nie odnotowano przypadków rozwoju inhibitora zarówno czynnika VIII jak i czynnika VW.

5.4. Leczenie doraźne krwawień

5.4.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Gill 2015* autorzy w ramach oceny skuteczności analizowali liczbę krwawień oraz związaną z nimi skuteczność hemostatyczną, przez lekarza uczestniczącego w badaniu. Skuteczność hemostatyczną oceniano w 4-stopniowej skali (doskonała/dobra/zadowolająca/nieznaczna).

Tabela 19. Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra – ogółem (*Gill 2015*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba chorych	Liczba epizodów krwawienia	n (%) [95% CI]
Doskonała/dobra	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	31	192	192 (100) [98,1; 100]
Doskonała				186	96,9
Dobra				6	3,1

W trakcie badania u dwudziestu dwóch pacjentów (71%) odnotowano co najmniej jeden epizod krwawienia wymagający podania wonikog alfa. U pozostałych dziewięciu pacjentów (29%) nie stwierdzono przypadków wystąpienia krwawienia. Łącznie zgłoszono 192 epizody krwawień u chorych leczonych wonikog alfa. Wyniki dotyczące liczby krwawień z uwzględnieniem typu choroby VW oraz nasilenia krwawień zaprezentowano poniżej. Autorzy publikacji podali, iż wszystkie epizody krwawień (192/192; 100% [95% CI: 98,1–100]) uznano za skutecznie opanowane, przy czym w 96,9% (186/192) przypadkach krwawień skuteczność hemostatyczna została oceniona jako doskonała, a w 3,1% (6/192) jako dobra. Wyniki dotyczące skuteczności hemostatycznej z uwzględnieniem typu choroby VW oraz rodzaju krwawień zaprezentowano w Tabeli poniżej.

Tabela 20. Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra* - dane w podgrupach (Gill 2015)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba epizodów krwawienia	% (doskonała/dobra)
Typ choroby von Willebranda				
Typ 3 choroby VW	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	175	100 (171/4)
Typ 2A choroby VW	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	16	100 (14/2)
Typ 2N choroby VW	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1	100 (1/0)
Nasilenie krwawienia				
Łagodne	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	122	100 (119/3)
Umiarkowane	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	61	100 (59/2)
Poważne	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	7	100 (6/1)
Umiejscowienie krwawienia**				
Staw	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	59	100 (57/2)
Przewód pokarmowy	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	6	100 (5/1)
Śluzówka	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	106	100 (103/3)
Inne*	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	37	100 (36/1)
Przyczyna krwawienia				
Spontaniczne	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	165	100 9160/5)
Pourazowe	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	26	100 (26/0)
Nieznane	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1	100 (0/1)

*oceniane według zdefiniowanej 4-stopniowej skali; **Uwzględnia krwawienia w wielu miejscach; * Inne* obejmuje np. krwawienia z tkanek miękkich, powierzchniowe

5.4.2. Zużycie koncentratu rVWF/ rFVIII

W badaniu Gill 2015 autorzy podali dane odnoszące się do zużycia oraz liczby infuzji Veyvondi® oraz Advate® na krwawienie. Autorzy podali, iż celu zapewnienia odpowiedniej hemostazy, podano wraz z podaniem początkowej dawki Veyvondi® podano również dawkę Advate® w stosunku 1,3:1 ± 0,2 VWF:RCo/FVIII:C. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 21. Zużycie rVWF/rFVIII (Gill 2015)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba epizodów krwawienia	Mediana (zakres)
Dawka rFVIII/krwawienie, IU/kg*	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	192	33,6 (bd)
Dawka rVWF/krwawienie, IU/kg	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	192	46,5 (bd)
Liczba infuzji/krwawienie	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	192	1 (1-4)
Odsetek krwawień opanowanych za pomocą jednej infuzji leku	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	192	157 1,8)

Trzech chorych nie otrzymało Advate

Autorzy pracy Gill 2015 wskazali, iż mediana dawki czynnika na krwawienie wyniosła odpowiednio dla wonikog alfa 46,5 VWF:RC₀ IU/kg mc. chorego oraz dla czynnika VIII 33,6 IU/kg mc. chorego. Dla opanowania większości krwawień (81,8%, 157/191), wystarczyła jedna infuzja leku. Mediana liczby infuzji na krwawienie wynosiła 1 (zakres: 1-4). W 10 przypadkach (u 3 pacjentów) pierwsza infuzja wonikog alfa została podana nieumyślnie bez jednoczesnego podania rFVIII – we wszystkich sytuacjach uzyskano jednak doskonałą skuteczność hemostatyczną. Maksymalna liczba infuzji zastosowanych w trakcie badania wyniosła cztery i była wymagana w przypadku jednoczesnego krwawienia obejmującego jednocześnie obszar błony śluzowej, dróg rodnych oraz jamy ustnej. Wyniki dotyczące zużycia rFVIII/rVWF z uwzględnieniem typu choroby VW oraz rodzaju krwawień zaprezentowano w Tabeli poniżej.

Tabela 22. Zużycie rVWF/rFVIII – dane w podgrupach (Gill 2015)

Cecha/ Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N epizodów	Całkowita liczba infuzji	Mediana infuzji/krwawienie	Mediana dawki rVWF:RC ₀ , IU/kg	Mediana dawki rFVIII, IU/kg
Typ choroby von Willebranda							
Typ 3	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	175	219	1 (1-4)	48,2 (23,8–184,9)	33,6 (16,6–129,3)
Typ 2A	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	16	18	1 (1-2)	50,2 (32,9–90,2)	32,5 (23,7–38,6)
Typ 2N	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1	1	1 (1-1)	54,3 (54,3–54,3)	bd*
Nasilenie krwawienia							
Łagodne	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	122	132	1 (1-3)	43,3 (25,2–158,2)	33,5 (17,6–86,2)
Umiarkowane	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	61	89	1 (1-4)	52,7 (23,8–184,9)	36,9 (16,6–129,3)

Cecha/ Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N epizodów	Całkowita liczba infuzji	Mediana infuzji/krwawienie	Mediana dawki rVWF:RCo, IU/kg	Mediana dawki rFVIII, IU/kg
Poważne	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	7	15	2 (1-3)	100,0 (57,5-135,0)	39,0 (25,0-42,3)
Umiejscowienie krwawienia							
Staw	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	59	66	1 (1-3)	48,2 (23,8-139,6)	34,9 (16,6-129,3)
Przewód pokarmowy	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	6	10	1 (1-3)	60,0 (53,6-121,1)	33,2 (19,3-49,4)
Śluzówka	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	106	121	1 (1-4)	43,3 (23,8-184,9)	30,6 (16,6-61,3)
Inne**	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	37	57	1 (1-4)	52,2 (25,2-184,9)	36,8 (17,6-86,2)
Przyczyna krwawienia							
Spontaniczne	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	165	255	1 (1-4)	46,5 (23,8-184,9)	33,6 (16,6-86,2)
Pourazowe	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	26	30	1 (1-2)	51,5 (25,2-139,6)	35,8 (17,6-129,3)
Nieznane	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1	3	3 (3-3)	125,5 (125,5-125,5)	50,3 (50,3-50,3)

* rzeczywista dawka nie mogła być obliczona (brak numeru serii produktu)

5.4.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Gill 2015* autorzy w ramach oceny bezpieczeństwa analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 23. Bezpieczeństwo (*Gill 2015*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Chorzy	Infuzje
			n (%)	
AE ogółem	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	bd	125**
AE ogółem prawdopodobnie związane z leczeniem	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	bd	8/125 (6,4)**
Ciężkie AE ogółem prawdopodobnie związane z leczeniem	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	2**
Tachykardia	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Chorzy	Infuzje
			n (%)	
Parestezje w miejscu infuzji	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)
Dyskomfort w obrębie klatki piersiowej*	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)
Uogólniony świąd	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)
Uderzenia gorąca	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)
Zaburzenia smaku	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)
Przyspieszenie akcji serca*	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)
Odwroćenia załamków T w EKG	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	1 (2,7)	1 (0,3)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	0 (0,0)	0 (0,0)

*pacjent z pozytywnym wywiadem w kierunku wystąpienia reakcji nadwrażliwości na krioprecypitat oraz koncentrat pdVWF doświadczył jednocześnie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz przyspieszonej akcji serca; ** liczba (%) zdarzeń

Autorzy publikacji *Gill 2015* wskazali, iż 125 infuzjom leku towarzyszyło wystąpienie zdarzenia niepożądanego, z czego osiem (6,4%) uznano za prawdopodobnie mający związek przyczynowy z podaniem rVWF. Sześć z nich, występujących u czterech pacjentów, nie miało charakteru ciężkiego. U pojedynczych pacjentów wystąpiły następujące zdarzenia niepożądane: łagodne parestezje w miejscu infuzji, umiarkowane zaburzenia smaku, umiarkowana tachykardia, łagodne odwrócenie załamka T w zapisie EKG, łagodny, uogólniony świąd; oraz łagodne uczucie uderzeń gorąca. U jednego pacjenta wystąpiły równocześnie dwa ciężkie zdarzenia niepożądane (uczucie dyskomfortu w klatce piersiowej oraz przyspieszenie akcji serca). Objawy ustąpiły po 10 minutach tlenoterapii, a pełne wyzdrowienie nastąpiło w ciągu 3 godzin; nie stwierdzono klinicznych objawów kardiologicznych. Zdarzenie to sklasyfikowano jako ciężkie ze względu na konieczność hospitalizacji w celu obserwacji. Pacjent ten miał w wywiadzie reakcję nadwrażliwości na krioprecypitat oraz koncentrat pdVWF. Autorzy badania podkreślili, że wśród pacjentów poddanych terapii nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie trwania obserwacji.

5.4.4. Immunogenność

W badaniu *Gill 2015* autorzy analizowali również dane z zakresu immunogenności Veyvondi®. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 24. Immunogenność (*Gill 2015*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)
Wystąpienie inhibitora	Dorośli (18-65 lat), ciężka choroba VW	Leczenie krwawień	0 (0,0)

Autorzy badania *Gill 2015* podkreślili, że wśród pacjentów poddanych terapii nie odnotowano przypadków rozwoju inhibitora zarówno czynnika VIII jak i czynnika VW.

6. Analiza efektywności klinicznej Haemate P® w profilaktyce okołozabiegowej i leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

6.1. Charakterystyka badań

W wyniku wyszukiwania zidentyfikowano łącznie 4 prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badania kliniczne: Gill 2003, Thompson 2004, Lethagen 2007 oraz Gill 2011 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Haemate P® (Humate P®) w profilaktyce okołozabiegowej i leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda. Nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych odnoszących się do oceny efektywności klinicznej Haemate P® stosowanej w celu długoterminowej profilaktyki krwawień. Krótką charakterystykę badań przedstawia tabela poniżej.

Tabela 25. Krótka charakterystyka badań (Gill 2003, Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011)

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Gill 2003 <i>The Humate Study Group</i>	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	33 pacjentów (bez ograniczenia wiekowego) z chorobą VW, u których leczenie desmopresyną okazało się nieskuteczne lub istnieje duże prawdopodobieństwo, że będzie nieskuteczne	Humate P® w leczeniu doraźnym krwawień	• Parametry farmakokinetyczne • Liczba krwawień • Skuteczność hemostatyczna • Zużycie Humate P® • Bezpieczeństwo leczenia
Thompson 2004 <i>The Humate Study Group</i>	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	39 pacjentów (bez ograniczenia wiekowego) z chorobą VW (typy 1-3), u których wystąpiła konieczność pilnej lub nagłej interwencji chirurgicznej	Humate P® w profilaktyce okołozabiegowej	• Parametry farmakokinetyczne • Liczba krwawień • Skuteczność hemostatyczna • Zużycie Humate P® • Bezpieczeństwo leczenia
Lethagen 2007	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne	29 pacjentów (w wieku ≥ 5 lat) z chorobą VW, u których w wywiadzie stwierdzono występowanie nieprawidłowego krwawienia, z planowaną interwencją chirurgiczną	Haemate P® w profilaktyce okołozabiegowej	• Parametry farmakokinetyczne • Liczba krwawień • Skuteczność hemostatyczna • Czas krwawienia • Zużycie Haemate p® • Konieczność transfuzji krwi • Bezpieczeństwo leczenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Interwencja	Punkty końcowe
Gill 2011	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne	42 pacjentów (bez ograniczenia wiekowego) z chorobą VW (typy 1-3), zplanowaną interwencją chirurgiczną	Humate P** w profilaktyce okołozabiegowej	• Parametry farmakokinetyczne • Liczba krwawień • Skuteczność hemostatyczna • Krwawienia • Utrata krwi • Zużycie Humate P* • Konieczność transfuzji krwi • Bezpieczeństwo leczenia

Humate P to ten sam produkt leczniczy zarejestrowany pod inną nazwą handlową na terenie Stanów Zjednoczonych co Haemate P* w Europie

6.2. Profilaktyka długoterminowa

W procesie systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano prospektywnych badań klinicznych odnoszących się do oceny efektywności klinicznej Haemate P*/Humate P* stosowanej w celu długoterminowej profilaktyki krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda.

6.3. Profilaktyka okołozabiegowa

We włączonych badaniach analiza skuteczności klinicznej została przeprowadzona na podstawie oceny następujących punktów końcowych:

- Skuteczność hemostatyczna (*Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011*);
- Utrata krwi (*Lethagen 2007, Gill 2011*);
- Krwawienia (*Gill 2011*);
- Czas krwawienia (*Lethagen 2007*);
- Konieczność transfuzji krwi (*Lethagen 2007, Gill 2011*).

Definicje ocenianych punktów końcowych z zakresu skuteczności klinicznej zamieszczono w Załączniku.

6.3.1. Skuteczność kliniczna

6.3.1.1. Skuteczność hemostatyczna

W badaniach *Thompson 2004, Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* autorzy w ramach oceny skuteczności analizowali liczbę zabiegów/pacjentów oraz związaną z nimi skuteczność hemostatyczną.

W próbie klinicznej *Thompson 2004* skuteczność hemostatyczną oceniano na podstawie codziennej oceny badacza, z użyciem następujących kategorii wyników: doskonała/dobra, zadowalająca/staba lub brak) dla każdego epizodu leczenia (ocena dzienna, a następnie ocena ogółem).

W badaniach *Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* skuteczność hemostatyczną analizowano na podstawie oceny badacza z użyciem 4 stopniowej skali oceny (doskonała/dobra, zadowalająca lub brak). Ocena doskonała była przyznawana w przypadku, gdy hemostaza kliniczna mieściła się w granicach normy. Hemostazę oceniano jako dobrą w przypadku niewielkiego sączenia z rany, jako umiarkowaną w przypadku umiarkowanego,

kontrolowanego krwawienia, natomiast jako brak w przypadku ciężkiego krwotoku, który był trudny do opanowania.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Skuteczność hemostatyczna -ogółem (Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011)

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba zabiegów	% [95% CI]
Thompson 2004	Dobra/doskonała	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	100 [89-100]
Lethagen 2007	Dobra/doskonała	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	27**	100 [89; 100]*
Gill 2011	Dobra/doskonała	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	35**	91,4 [78,5-97,6]/ 89,3 [72,5-97]^

*doskonała ocena końcowa przeprowadzona w 14 dobie po zabiegu; ** liczba chorych, ^ dane dla dorosłych

Autorzy badania Thompson 2004 podali, iż dla wszystkich przeprowadzonych zabiegów ogólna skuteczność hemostatyczna określona została jako dobra/doskonała (Tabela 26). Wszystkie dzienne pooperacyjne pomiary skuteczności wskazywały na dobrą/doskonałą skuteczność hemostatyczną, z wyjątkiem jednego zdarzenia chirurgicznego (2,6% [95% CI: 0,1–13]). W tym przypadku leczenie zostało ocenione jako czasowo nieskuteczne (trzy codzienne oceny skuteczności przeprowadzone w dniach 4, 6 i 7 po zabiegu były uznane jako zadowalające/stabe). Ocena ta dotyczyła chorego z typem 2 choroby von Willebranda, który przeszedł operację przepukliny i był leczony pooperacyjnie w domu przez 10 dni, jednak opuścił zaplanowaną infuzję Humate P® w dniu 5 i w tym dniu nie oceniono skuteczności leczenia. Zatem skuteczność hemostatyczna ogółem dla tego zdarzenia oceniono jako bardzo doskonałą/dobłą, podobnie jak oceny dla dni od 1 do 3 oraz od 8 do 10.

W próbie klinicznej Lethagen 2007 autorzy podali, iż w dniu zabiegu ogólna skuteczność hemostatyczna określona została jako doskonała w przypadku 81,5 % (95% CI: 63,6; 92,4) chorych, dobra w przypadku 14,8% (95% CI: 5,2-32) chorych oraz umiarkowana w przypadku 3,7% (95% CI: 0,2-17,5) chorych. Kolejno, w pierwszej dobie pooperacyjnej 92,6% pacjentów (95% CI: 77,6–98,7) otrzymało ocenę doskonałą, a 7,4% (95%CI: 1,3–22,4) chorych ocenę dobrą. W końcowej ocenie, w 14. dniu po zabiegu, skuteczność hemostatyczną oceniono jako doskonałą u wszystkich pacjentów (100%; CI: 89,0–100%) (Tabela 26).

W badaniu Gill 2011 autorzy podali, iż w dniu zabiegu ogólna skuteczność hemostatyczna określona została jako doskonała/dobra w przypadku 91,4 % (95% CI:78,5; 97,6) chorych. W dłuższej obserwacji wykraczającej poza dzień zabiegu skuteczność hemostatyczna określona została jako doskonała/dobra w przypadku 94,3 % (95% CI:81,1;99) chorych.

6.3.1.1. Krwawienia

Ponadto, autorzy próby klinicznej Gill 2011 analizowali również występowanie krwawień pooperacyjnych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Krwawienia (Gill 2011)

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	N	n chorych/ n zdarzeń
Gill 2011	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	35	11/ 25

Autorzy badania *Gill 2011* podali, iż 11 pacjentów doświadczyło łącznie 25 pooperacyjnych epizodów krwawienia, z których większość została zakwalifikowana jako łagodne ($n = 16$) lub umiarkowane ($n = 8$). Najczęściej występującymi zdarzeniami krwotocznymi były krwawienia w miejscu wktucia lub rany pooperacyjnej, które dotyczyły 6 pacjentów (11 epizodów).

Autorzy próby klinicznej *Lethagen 2007* analizowali również czas trwania krwawienia w kontekście jego poprawy względem czasu sprzed podania dawki początkowej. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 28. Skrócenie czasu krwawienia (*Lethagen 2007*)

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	N	n (%)
<i>Lethagen 2007</i>	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	20*	18 (90)

* określa liczbę chorych, u których oceniano czas krwawienia przed podaniem dawki początkowej oraz 30 minut po jej podaniu

Autorzy badania podali, iż wśród 18 (90%) chorych, dla których dostępne były odpowiednie dane stwierdzono skrócenie czasu krwawienia. U dziewięciu pacjentów czas krwawienia został całkowicie skorygowany, tj. nieprawidłowo wydłużony wynik przed infuzją uległ normalizacji. U czterech kolejnych pacjentów poprawa czasu krwawienia przekroczyła 30%.

6.3.1.1. Utrata krwi

W badaniu *Gill 2011* autorzy analizowali również wielkość utraty krwi. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 29. Utrata krwi (*Gill 2011*)

Grupa	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba zabiegów	średnia (SD)
Rzeczywista utrata krwi- zabieg mały, ml	Dorośli (≥ 18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	23	9 (10)
Przewidywana utrata krwi -zabieg mały, ml	Dorośli (≥ 18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	23	22 (25)
Rzeczywista utrata krwi- zabieg duży, ml	Dorośli (≥ 18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9	65 (88)
Przewidywana utrata krwi -zabieg duży, ml	Dorośli (≥ 18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9	81 (93)
Rzeczywista utrata krwi- zabieg w obrębie j. ustnej, ml	Dorośli (≥ 18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	3	6 (8)
Przewidywana utrata krwi -zabieg w obrębie j. ustnej, ml	Dorośli (≥ 18 lat), ciężka choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	3	bd

Autorzy próby klinicznej *Gill 2011* podali, iż rzeczywista średnia utrata krwi podczas zabiegu była mniejsza niż oczekiwana, bez względu na rodzaj zabiegu. Średnia utrata krwi podczas zabiegów stomatologicznych wynosiła 6 ml. dla małych zabiegów chirurgicznych 9 ml, w porównaniu z oczekiwaną utratą odpowiednio 22 (± 25) ml i 18 (± 19) ml. W przypadku poważnych zabiegów chirurgicznych rzeczywista średnia utrata krwi była również niższa niż wartość oczekiwana (65 ml vs. 81 ml) (Tabela 29).

6.3.1.1. Konieczność przetoczenia krwi

Autorzy próby klinicznej *Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* analizowali częstość występowania przypadków przetoczenia krwi (lub jej składników). Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 30. Konieczność podania koncentratu krwinek czerwonych* (*Lethagen 2007, Gill 2011*)

Badanie	Populacja	Rodzaj interwencji	N	n (%)
<i>Lethagen 2007</i>	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	29	1 (3,4)*
<i>Gill 2011</i>	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	35	4 (11,4)*

*obliczone na podstawie dostępnych danych

Autorzy badania *Lethagen 2007* wskazali, iż u jednego pacjenta konieczne było podanie 3 jednostek koncentratu krwinek czerwonych. U chorego wykonano całkowitą obustronną wymianę stawów kolanowych. Autorzy podali, iż pomimo stwierdzenia u chorego w okresie przedoperacyjnym niskiego hematokrytu nie zaobserwowano wystąpienia istotnego krwawienia pooperacyjnego.

W badaniu *Gill 2011* podano, iż czterech pacjentów, w tym dwóch z ciężką postacią choroby von Willebranda, wymagało podania koncentratu krwinek czerwonych. Zakres ilości podanego koncentratu wynosił od 300 do 4,279 ml. Powodami, dla których dokonano podania koncentratu były istniejąca wcześniej anemia (1 chory) oraz istotna pooperacyjna utrata krwi (3 chorych).

6.3.2. Zużycie koncentratu FVIII/VWF

W badaniu *Thompson 2004* autorzy podali dane odnoszące się do zużycia Humate P* w ramach profilaktyki okołozabiegowej w postaci dawki początkowej, dawki podtrzymującej, całkowitego zużycia produktu oraz czasu trwania leczenia i liczby infuzji.

W próbie klinicznej *Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* autorzy podali dane odnoszące się do zużycia Haemate P* w ramach profilaktyki okołozabiegowej w postaci dawki początkowej, dawki podtrzymującej oraz liczby infuzji jedynie w podziale na rodzaj zabiegu.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Zużycie Humate P* (*Thompson 2004*)

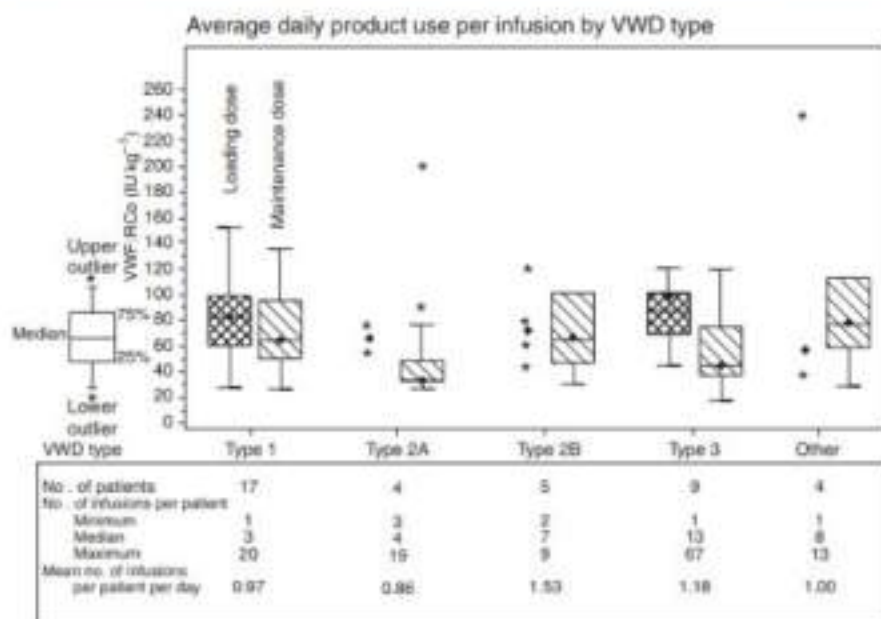
Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba zabiegów	Mediana (zakres)
<i>Thompson 2004</i>	Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCO	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	82,3 (32,5-216,8)
	Dawka podtrzymująca FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCO	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	52,8 (24,2-196,5)
	Czas trwania leczenia, dni	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	3 (1-50)
	Liczba infuzji FVIII/VWF	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	6 (1-67)

Autorzy badania *Thompson 2004* wskazali, iż całkowite zużycie Humate P* w badaniu wyniosło ponad 1,6 miliona IU VWF:RCO w 354 wlewach. Mediana dawki początkowej (opartej na aktywności VWF:RCO) Humate P* wynosiła 82,3 IU/kg (zakres: 32,5–216,8). Mediana dawki podtrzymującej na infuzje wynosiła

52,8 IU/kg (zakres: 24,2–196,5). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3 dni (zakres: 1–50 dni). Mediana liczby infuzji na zdarzenie wynosiła 6 (zakres: 1–67). Po zastosowaniu wyższej dawki początkowej, codzienne dawki podtrzymujące w okresie od dnia 1 do 7 pozostawały stabilne przez cały czas leczenia. U pacjentów leczonych dłużej niż 7 dni stosowano zwykle niższe dawki produktu przy jednoczesnej niższej częstotliwości infuzji.

Nie stwierdzono jednolitego schematu dawkowania w zależności od typu choroby von Willebranda (VWD). Pacjenci z typem 3 VWD otrzymali większą liczbę wlewów (mediana 13) w porównaniu z pacjentami z innymi typami (typ 1 – mediana 3, typ 2A – mediana 4, typ 2B – mediana 7) i byli leczeni przez dłuższy okres. Jednocześnie zaobserwowano duże zróżnicowanie całkowitej liczby wlewów w obrębie poszczególnych podtypów choroby VW. Dodatkowe dane prezentujące zużycie Humate P® w zależności od podtypu choroby VW przedstawiono na rysunku poniżej.

Rysunek 4. Zużycie Humate P® oraz liczba podań na infuzję w zależności od podtypu choroby VW* (Thompson 2004)



*symbol ▨ oznacza dawki początkowe, natomiast symbol ■ oznacza dawki podtrzymujące dla każdego typu choroby VW

Tabela 32. Zużycie Humate P® na infuzję - w zależności od rodzaju zabiegu (Thompson 2004)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N	Mediana (zakres)
Mały zabieg				
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCO	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	17	82,8 (bd)
Dawka podtrzymująca FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCO	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	17	46,8 (25,4–115,8)
Duży zabieg				

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N	Mediana (zakres)
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	25	81,9 (bd)
Dawka podtrzymująca FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	25	61,2 (24,2–196,5)

Autorzy badania *Thompson 2004* podali, iż pacjenci poddawani dużym zabiegom chirurgicznym ($n = 25$) otrzymywali zbliżone dawki początkowe Humate P* do pacjentów poddawanych małym zabiegom chirurgicznym ($n = 17$) (81,9 IU/kg vs 82,8 IU/kg). Niemniej jednak dawki podtrzymujące Humate P* były w grupie pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym wyższe niż w grupie pacjentów poddawanych małym zabiegom chirurgicznym. Mediana dziennej dawki podtrzymującej Humate P* na infuzję wynosiła 46,8 IU/kg (zakres: 25,4–115,8) w przypadku małych zabiegów chirurgicznych, w porównaniu z 62,1 IU/kg (zakres: 24,2–196,5) w przypadku dużych zabiegów chirurgicznych (Tabela 32). Dodatkowe dane prezentujące zużycie Humate P* w zależności od rodzaju zabiegu i typu choroby VW przedstawiono na rysunku poniżej.

Tabela 33. Zużycie Humate P* na infuzję - w zależności od rodzaju zabiegu (*Lethagen 2007*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N	Mediana (IQR)	Mediana (zakres)*
Mały zabieg					
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	11	62,4 (50,1–87)	62,2 (44,4–155,6)
Całkowita dawka podtrzymująca FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	11	120 (91,2–269)	39,2 (30,7–59,6)**
Liczba infuzji po podaniu dawki początkowej	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	11	3 (2–7)	bd
Łączna dawka FVIII/VWF, IU/kg	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	11	bd	238,5 (143,6–849,3)
Duży zabieg					
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	16	62,4 (50,1–87)	66,5 (39,7–151,4)
Całkowita dawka podtrzymująca FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	16	307 (214–671)	49,7 (28,8–123,8)**
Liczba infuzji po podaniu dawki początkowej	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	16	7 (4,5–11,5)	bd
Całkowita dawka FVIII/VWF, IU/kg	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	11	bd	448,5 (167,1–1,297,4)

*dane z publikacji Mannucci 2013; ** dzienna dawka podtrzymująca

W badaniu *Lethagen 2007* autorzy przedstawili dane dotyczące zużycia wyłącznie w podziale na rodzaj zabiegu. Mediana dawki początkowej była zbliżona niezależnie od rodzaju zabiegu (62,2 vs. 66,5 IU/kg m.c.). Jednakże mediana dziennej dawki podtrzymującej koncentratu czynnika VIII/VW była istotnie wyższa w przypadku dużego zabiegu w porównaniu do małego zabiegu (49,7 vs. 39,2 IU/kg m.c.), co przełożyło się na wielkość całkowitej dawki podtrzymującej FVIII/VWF wynoszącą odpowiednio 307 vs. 120 IU/kg m.c. chorego. Łączna

dawka koncentratu czynnika VIII/VWF wynosiła dla dużego zabiegu 448,5 IU/kg m.c. (zakres: 167,1-1,297,4) podczas gdy dla małego zabiegu 238,5 IU/kg m.c. (zakres: 143,6-849,3).

Tabela 34. Zużycie Humate P® na infuzję - w zależności od rodzaju zabiegu (Gill 2011)

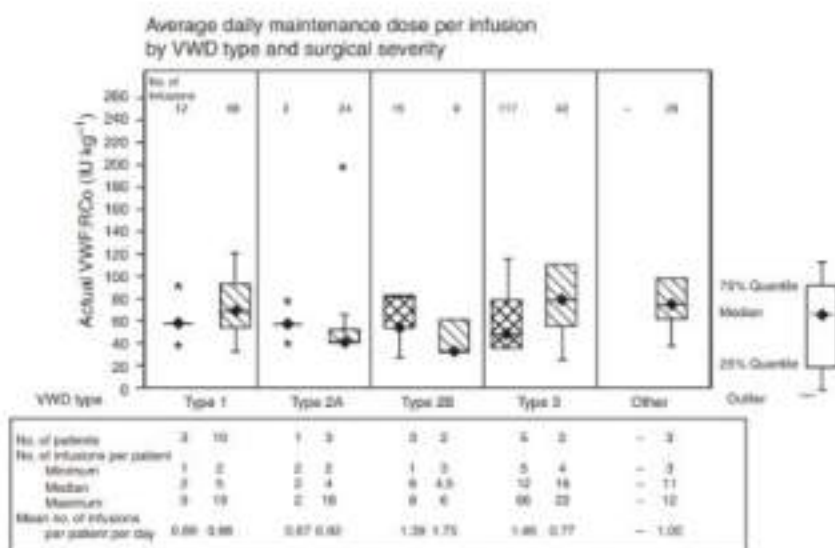
Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)*
Mały zabieg						
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9	49,9 (23,7–135,3)	4	114,3 (48,9–135,3)
Dzienna dawka podtrzymująca FVIII/VWF*, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9	36,3 (27,8–93,8)	4	36,3 (35,4–93,8)
1-3 doba po zabiegu**, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9	39,7 (24,7–118,1)	bd	bd
4-7 doba po zabiegu**, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	7	31,8 (13,5–69,4)	bd	bd
≥ 8 doba po zabiegu**, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	2	40,7 (30,8–50,7)	bd	bd
Całkowita dawka FVIII/VWF, IU/kg	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	bd	4	292 (226–859)
Łączna liczba infuzji FVIII/VWF	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9	9,5 (5–15)	bd	bd
Czas trwania leczenia, dni	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	9	6 (2–10)	bd	bd
Duży zabieg						
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	23	61,2 (17,4–113,9)	28	55,5 (17,4–113,9)
Dzienna dawka podtrzymująca FVIII/VWF*, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	23	39,8 (21,7–100,0)	28	39,7 (21,7–100,0)
1-3 doba po zabiegu**, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	23	45,2 (21,7–104,5)	bd	bd
4-7 doba po zabiegu**, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	15	34,8 (18,3–90,1)	bd	bd
≥ 8 doba po zabiegu**, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	8	33,3 (10,9–89,1)	bd	bd
Całkowita dawka FVIII/VWF, IU/kg	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	bd	28	241 (79–1,699)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N	Mediana (zakres)	N	Mediana (zakres)^
Łączna liczba infuzji FVIII/VWF	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	23	10 (4-55)	bd	bd
Czas trwania leczenia, dni	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	23	5 (2-10)	bd	bd
W obrębie jamy ustnej						
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	3	42,6 (38,6–121,1)	3	42,6 (38,6–121,1)
Dzienna dawka podtrzymująca FVIII/VWF*, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	3	24,7 (21,3–40,5)	3	24,7 (21,3–40,5)
1-3 doba po zabiegu**, IU/kg, VWF:RCo	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	3	24,7 (21,3–40,5)	bd	bd
Łączna liczba infuzji FVIII/VWF	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	3	2 (2-4)	bd	bd
Czas trwania leczenia, dni	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	3	1 (1-2)	bd	bd
Łączna dawka FVIII/VWF, IU/kg	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	bd	bd	3	64 (63-202)

*oszacowana w oparciu o średnią liczbę dni, w którym stosowano infuzję w czasie po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego; ** oszacowana w oparciu o średnią liczbę dni, w którym stosowano infuzję, * dane z publikacji Mannucci 2013

Autorzy próby klinicznej *Gill 2011* przedstawili dane dotyczące zużycia wyłącznie w podziale na rodzaj zabiegu. Mediana dawki początkowej oraz podtrzymującej była najwyższa w przypadku dużych zabiegów a najniższa w przypadku zabiegów w obrębie jamy ustnej. Łączna dawka koncentratu czynnika VIII/VW wynosiła dla poważnego zabiegu 241 IU/kg m.c. (zakres: 79-1,699) dla małego zabiegu 292 IU/kg m.c. (zakres: 226-859), podczas gdy dla zabiegu w obrębie jamy ustnej - 64 IU/kg m.c. (zakres: 63-202). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła odpowiednio dla zabiegów dużych, małych oraz stomatologicznych 5 dni, 6 dni oraz 1 dzień (Tabela 34).

Rysunek 5. Zużycie Humate P® oraz liczba podań na infuzję w zależności od typu choroby VW oraz rodzaju zabiegu* (Thompson 2004)



*symbol □ oznacza małe zabiegi chirurgiczne, natomiast symbol ■ oznacza duże zabiegi chirurgiczne

6.3.3. Bezpieczeństwo

W badaniu Thompson 2004, Lethagen 2007 oraz Gill 2011 autorzy w ramach oceny bezpieczeństwa analizowali wystąpienie zdarzeń niepożądanych. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 35. Bezpieczeństwo (Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011)

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba zabiegów	n (%)
Gill 2011	Zgony	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	0 (0,0)
Thompson 2004	AE prowadzące do przerwania leczenia	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	1 (2,4)*
Thompson 2004	AE ogółem	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	24 (57,1)*
Lethagen 2007				28 ^{^^}	21 (75)
Gill 2011				35 ^{^^}	30 (86)
Thompson 2004	AE ogółem potencjalnie związane z leczeniem	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	3 (7,1)*
Thompson 2004	AE ogółem możliwie związane z leczeniem	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	42	7 (16,7)*
Lethagen 2007	AE ogółem w okresie śródoperacyjnym prawdopodobnie związane z leczeniem	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	28 ^{^^}	5 (18,5)
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	3 (9)

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba zabiegów	n (%)
Lethagen 2007	Wskaźnik AE prawdopodobnie związanych z leczeniem	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	27	2,1%**
Thompson 2004	Ciężkie zdarzenia niepożądane	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	42	3 (7,1)*
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	5 (14,3)
Thompson 2004	Ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	42	0 (0,0)*
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	0 (0,0)
Lethagen 2007	Ciężkie AE ogółem w okresie śródoperacyjnym prawdopodobnie związane z leczeniem	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	27	5 (3,7)*
Thompson 2004	Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	42	0 (0,0)*
Lethagen 2007				27	1 (3,7)^
Gill 2011				35^^	0 (0)
Lethagen 2007				28^^	2 (7,1)
Gill 2011	Nudności	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	13 (37)
Lethagen 2007	Zaparcia	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	28^^	2 (7,1)
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	5 (14)
Lethagen 2007	Zawroty głowy	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	28^^	0
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	5 (14)
Lethagen 2007	Ból	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	28^^	6 (21,4)
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	5 (14)
Lethagen 2007	Gorączka	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	28^^	0
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	4 (11)
Lethagen 2007	Krwawienie	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	28^^	6 (21,4)
Gill 2011		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35^^	4 (11)
Lethagen 2007	Krwawienie z nosa	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	28^^	3 (10,7)

Badanie	Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba zabiegów	n (%)
<i>GW 2011</i>	Ból głowy	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	2 (6,0)
<i>Lethagen 2007</i>		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	28 ^{^^}	3 (10,7)
<i>GW 2011</i>		Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	1 (3,0)
<i>GW 2011</i>	Świąd	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	4 (9)
<i>GW 2011</i>	Ból brzucha	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	4 (9)
<i>GW 2011</i>	Ból w klatce piersiowej	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	4 (9)
<i>GW 2011</i>	Zatrzymanie moczu	Dzieci i dorośli, choroba VV	Profilaktyka okołozabiegowa	35 ^{^^}	4 (9)

*liczba zdarzeń, odsetek zdarzeń spośród wszystkich przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych; ** wskaźnik zdarzeń niepożądanych/infuzję leku, ^ w publikacji *GW 2014* wskazano, iż w badaniu wystąpiły dwa zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, przy czym jedno miało charakter łagodny a drugie ciężki, ^^ liczba chorych

W publikacji *Thompson 2004* podano, iż łącznie odnotowano 55 przypadków zdarzeń niepożądanych, występujących w trakcie 24 (57,1%) interwencji chirurgicznych z czego 3 przypadki zdarzeń niepożądanych (obrzęk obwodowy, ból kończyn oraz pseudo małopłytkowość) związane z dwoma zabiegami chirurgicznymi, zostało uznane za potencjalnie związane z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane (w tym ból brzucha, infekcja, nieprawidłowe gojenie się rany) w łącznej liczbie 4 wystąpiły w trakcie 2 (7,1%) podań Humate P® w czasie interwencji chirurgicznej, niemniej jednak żadne z obserwowanych przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych nie było związane z zastosowanym leczeniem. W trakcie siedmiu (16,7%) zabiegów chirurgicznych wystąpiło łącznie osiem zdarzeń niepożądanych [parestezje (w dwóch przypadkach), reakcja nadwrażliwości, rozszerzenie naczyń, obrzęk obwodowy, ból kończyn, pseudo-trombocytopenia i świąd], które badacz uznał za możliwie związane z leczeniem. Trzy z tych zdarzeń związanych z leczeniem (obrzęk obwodowy, ból kończyn i pseudo-trombocytopenia) w dwóch zdarzeniach chirurgicznych były niespodziewane, ponieważ nie są wymienione w ChPL danego produktu leczniczego; wszystkie trzy uległy rozwiązaniu. Przerwanie leczenia z powodu AE miało miejsce jednokrotnie (2,4%). Powodem było wystąpienie pseudo-trombocytopenii (niska, ale nieokreślona liczba płytek w badaniu elektronicznym przy prawidłowej, lecz złepionej morfologii w rozmazie) występującej trzeciego dnia po torakotomii u pacjenta z typem 2B VWD, niemniej jednak chory nie został wycofany z badania, a obserwowana u niego skuteczność hemostatyczna była dobra/doskonała. W badaniu nie odnotowano żadnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

Autorzy badania *Lethagen 2007* wskazali, iż łączna liczba infuzji Haemate P® wynosiła 236, podczas gdy wskaźnik zdarzeń niepożądanych wynosił 2,1% na każdą infuzję produktu lub 17% na każdego pacjenta. W okresie śródoperacyjnym u 5 chorych doszło do wystąpienia 5 zdarzeń niepożądanych (w tym jednego ciężkiego), które określono jako prawdopodobnie związane z leczeniem. Były to zatorowość płucna, zakrzepowe zapalenie żył kończyny dolnej, wymioty, wysypka oraz zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (ALT). Podczas gdy cztery (80%) ze wszystkich obserwowanych zdarzeń niepożądanych miało charakter łagodny, jedno z nich miało charakter ciężki (zatorowość płucna). Dotyczyło ono 81 letniej pacjentki z typem 1 choroby VV, po obustronnej wymianie stawów kolanowych. U chorej stwierdzono wystąpienie kilku czynników ryzyka zakrzepowo-zatorowego takich jak zaawansowany wiek, niedawno przeżyta duża operacja ortopedyczna oraz trombocytoza ($769 \times 10^9/L$). Pomimo istnienia czynników ryzyka, pacjentka nie otrzymywała

profilaktyki przeciwzakrzepowej. W 10. dobie po zabiegu zaobserwowano u niej duszność, co wskazywało na podejrzenie zatorowości płucnej, które zostało potwierdzone w scyntygrafii. Pacjentce wdrożono leczenie heparyną, po którym w ciągu 6 dni objawy ustąpiły bez dalszych komplikacji.

W publikacji *Gill 2011* podano, iż nie odnotowano przypadków wystąpienia zgonów w trakcie prowadzonego badania. Wśród 30 (86%) chorych uczestniczących w badaniu zaobserwowano wystąpienie zdarzeń niepożądanych, z czego u 5 (14,3%) chorych miały one charakter ciężki. U trzech chorych odnotowano pięć ciężkich epizodów krwawienia (krwawienia śród- i pozachirurgiczne związane z menstruacją, dwa epizody krwawienia z przewodu pokarmowego, krwotok śródczaszkowy oraz krwiak podtwardówkowy), dwa kolejne ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły wystąpienia sepsy oraz odmiedniczkowego zapalenia nerek. Żadne z tych zdarzeń nie było jednak uznane za związane z leczeniem koncentratem FVIII/VWF. Najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami niepożądanymi w fazie okołozabiegowej były: nudności (37%), zaparcia (14%), zawroty głowy (14%), ból (14%), gorączka (11%), krwawienie (11%), świąd (9%), ból brzucha (9%), ból w klatce piersiowej (9%) oraz zatrzymanie moczu (9%). Jedynie sześć zdarzeń niepożądanych (trzy w fazie farmakokinetycznej i trzy w fazie chirurgicznej) zostało uznanych przez badaczy za prawdopodobnie związane ze stosowaniem koncentratu VWF/FVIII. Były to: ból głowy (3 przypadki), świąd (1), nudności (1) oraz zawroty głowy (1). Zdarzenia te miały na ogół łagodny charakter i ustępowały samoistnie. U jednego pacjenta utrzymujące się nudności obserwowano przez 30 dni. Nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.

6.3.4. Immunogenność

Jedynie w badaniu *Lethagen 2007* autorzy analizowali dane z zakresu immunogenności Haemate P*. Szczegółowe informacje przedstawia tabela poniżej.

Tabela 36. Immunogenność (*Lethagen 2007*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)
Wystąpienie inhibitora	Dzieci i dorośli, choroba VW	Profilaktyka okołozabiegowa	0 (0,0)

Autorzy próby klinicznej *Lethagen 2007* podkreślili, że wśród pacjentów poddanych terapii nie odnotowano przypadków rozwoju inhibitora zarówno czynnika VIII jak i czynnika VW.

6.4. Leczenie doraźne krwawień

6.4.1. Skuteczność kliniczna

W badaniu *Gill 2003* autorzy w ramach oceny skuteczności analizowali liczbę krwawień oraz związaną z nimi skuteczność hemostatyczną. Skuteczność hemostatyczną oceniano na podstawie codziennej oceny badacza (doskonała/dobra, zadowalająca/słaba lub brak) dla każdego epizodu krwawienia, a następnie ogółem. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 37. Skuteczność hemostatyczna– ogółem (*Gill 2003*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba chorych/ liczba epizodów krwawienia	n (%) [95% CI]
Dobra/doskonała	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33 / 53	52 (98%) [88,1; 100]

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba chorych/ liczba epizodów krwawienia	n (%) [95% CI]
Zadowolająca/ słaba	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33 / 53	1 (2%) [bd]

Podczas trwania badania u 33 chorych doszło do wystąpienia łącznie 53 nagłych epizodów krwawienia wymagających podania Humate P®, u 9 nich prowadzono leczenie wielokrotnie (od 2-8 razy), przy czym przyczyna krwawienia była inna. Ocena skuteczności hemostatycznej wskazuje, że w przypadku 98% epizodów krwawień uzyskano ocenę dobrą lub doskonałą, natomiast ocenę zadowalającą odnotowano w przypadku pozostałych 2% epizodów krwawienia. Jeden epizod zadowalającej lub niskiej skuteczności wystąpił u 4-letniego pacjenta z chorobą VW typu 3, leczonego przez 7 dni dziewięcioma wlewami Humate P® w dawce wynoszącej 71,6 IU/kg na infuzję z powodu krwawienia do stawu skokowego i zapalenia błony maziowej. Z wyjątkiem pierwszego dnia leczenia, kiedy stwierdzono brak skuteczności (ze względu na brak ustąpienia krwawienia), we wszystkie kolejne dni wynik oceny skuteczności hemostatycznej raportowano jako doskonała/dobra.

Spośród 52 nagłych epizodów ocenionych jako doskonała/dobra pod względem całkowitej skuteczności, w jednym przypadku (1,9 %; 95% CI: 0,1–9,4%) odnotowano przejściowy brak skuteczności — tj. dzienną ocenę zadowalającą/słabą lub brak w trzech kolejnych dniach. Zdarzenie to miało miejsce u 38-letniego pacjenta z VWD typu 2B, u którego wystąpiło pęknięcie łąkotki w prawym kolanie oraz ponowne krwawienie w 4. dniu leczenia. Zdarzenie to zostało zgłoszone jako ciężkie zdarzenie niepożądane. Pacjent ten otrzymał łącznie 26 wlewów Humate P® (od 100 do 182,9 IU/kg VWF:RCo na dawkę) w ciągu 17 dni, po czym zdarzenie uznano za rozwiązane, a całkowita skuteczność leczenia została oceniona jako doskonała/dobra.

6.4.2. Zużycie koncentratu FVIII/VWF

W badaniu *GIII 2003* autorzy podali dane odnoszące się do zużycia Humate P® w ramach leczenia krwawień. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 38. Zużycie Humate P® ogółem (*GIII 2003*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Liczba epizodów krwawienia	Mediana (zakres)
Dawka początkowa FVIII/VWF, IU/kg VWF:RCo	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	53	67 (25,7-143,2)
Dzienna dawka podtrzymująca IU/kg FVIII/VWF:RCo	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	53	74 (16,4-182,9)
Czas trwania leczenia, dni	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	53	3 (1-67)
Liczba infuzji FVIII/VWF/krwawienie	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	53	2 (1-36)

Tabela 39. Zużycie Humate P® - w zależności od nasilenia krwawienia (*GIII 2003*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Nasilenie krwawienia	Mediana (zakres)
Dawka początkowa FVIII/VWF IU/kg VWF:RCo	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	Poważne (16)	87,3 (25,7–143,2)
			Umiarkowane (34)	66,7 (31,7–130,3)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	Nasilenie krwawienia	Mediana (zakres)
			Łagodne (3)	57,4 (47,9–67,0)
Dzienna dawka podtrzymująca FVIII/VWF, IU/kg VWF:RCo	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	Poważne (16)	100,1 (16,4–182,9)
			Umiarkowane (34)	68,0 (20,8–113,3)
			Łagodne (3)	67,8 (67,0–68,7)
Czas trwania leczenia, dni	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	Poważne (16)	5
			Umiarkowane (34)	3
			Łagodne (3)	1
Liczba infuzji produktu/krwawienie	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	Poważne (16)	4
			Umiarkowane (34)	2
			Łagodne (3)	1

Autorzy publikacji *Gill 2003* podali, iż podczas leczenia zużyto ponad 1,7 miliona IU VWF:RCo w 290 infuzjach w związku z 53 incydentami nagłych krwawień. Mediana dawki początkowej ogółem wynosiła 67,0 IU/kg VWF:RCo (zakres 25,7–143,2 IU/kg), podczas gdy mediana dziennej dawki podtrzymującej wynosiła 74,0 IU/kg VWF:RCo (zakres 16,4–182,9 IU/kg). Mediana liczby infuzji na jeden epizod krwawienia wynosiła 2 (zakres: 1–36). Mediana długości leczenia wynosiła 3 dni (zakres 1–67 dni). Zarówno mediana dawki początkowej jak i dawki podtrzymującej była wyższa w przypadku krwawień poważnych w porównaniu do krwawień łagodnych (Tabela 38).

Pierwsza dawka podana w trakcie leczenia krwawień nie różniła się znacząco od dawek podtrzymujących. Pacjenci leczeni dłużej niż 7 dni mieli tendencję do stosowania wyższych dawek. Typ choroby von Willebranda nie wpływał istotnie na dzienne zużycie koncentratu FVIII/VWF. Czas leczenia również nie był zależny od typu choroby. U 50% pacjentów z VWD typu 1 leczenie było kontynuowane siódmego dnia, natomiast 50% epizodów u pacjentów z typem 3 było leczonych jedynie przez 1 dzień. Mediana liczby dni leczenia dla typów 2A i 2B wynosiła odpowiednio 3 i 7. Zaobserwowany rozkład wynikał z dwóch ciężkich epizodów krwawienia u pacjentów z typem 1, którzy byli leczeni dłużej niż 7 dni.

Autorzy analizy przeprowadzi również ocenę zużycia koncentratu FVIII/ w zależności od układu narządowego, w którym wystąpiło krwawienie. Intensywność leczenia była wyższa w przypadku krwawień z narządów krytycznych. Pacjenci z krwawieniami z przewodu pokarmowego (n=11) oraz ośrodkowego układu nerwowego (n=2) otrzymywali wyższe dawki początkowe koncentratu FVIII/VWF (mediana dawki wyniosła odpowiednio 89,9 i 120,1 IU VWF:RCo/kg) niż pacjenci z krwawieniami z innych układów narządu. Pacjenci z krwawieniami stomatologicznymi (n=4) otrzymywali niższe mediany dawek początkowych (mediana dawki 42,0 IU VWF:RCo/kg). Chorzy z krwawieniami z układu moczowo-płciowego (n=4) otrzymywali najwyższe dawki przypominające koncentratu FVIII/VWF 128,3 IU VWF:RCo/kg, natomiast pacjenci z krwawieniami z obrębie uszu, nosa i gardła (n=4) najniższe (mediana dawki 58,2 IU VWF:RCo/kg).

Pacjenci z krwawieniami ortopedycznymi (n=12) lub neurologicznymi (n=2) wymagali większej liczby infuzji (mediana odpowiednio 7 i 8) oraz dłuższego leczenia (mediana odpowiednio 6 i 5 dni) w porównaniu z krwawieniami z innych układów. Z kolei pacjenci z krwawieniami endokrynologicznymi, ENT lub stomatologicznymi (n=1, 12 i 4) wymagali mniejszej liczby infuzji (mediana 1 infuzja) i krótszego leczenia (mediana 1 dzień).

6.4.3. Bezpieczeństwo

W badaniu *Gill 2003* autorzy w ramach oceny bezpieczeństwa analizowali częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Dane podano jako liczbę chorych z danym AE jak również jako liczbę oraz odsetek zdarzeń przypadających na wszystkie 53 epizody krwawienia.

Tabela 40. Bezpieczeństwo (*Gill 2003*)

Punkt końcowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N	n (%)
AE prowadzące do przerwania leczenia	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	0 (0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	2 (6,7)*
Zdarzenia niepożądane ogółem	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	10 (33,4)*
Nudności	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	3 (5,7)^
Krwawienia z przewodu pokarmowego	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	2 (3,8)^
Wymioty	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	2 (3,8)^
Anemia	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	2 (3,8)^
Bezsenna	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	2 (3,8)^
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	Dzieci i dorośli, VWD	Leczenie krwawień	33	0 (0)

*liczba odsetek chorych z danym AE, obliczono na podstawie dostępnych danych; ^określa liczbę epizodów krwawienia w stosunku do łącznej liczby nagłych epizodów krwawień (n=53)

Autorzy publikacji wskazali, iż żadne w obserwowanych zdarzeń niepożądanych nie doprowadziło do konieczności przerwania leczenia. Łącznie u 10 chorych doszło do wystąpienia 24 przypadków zdarzeń niepożądanych, zareportowanych w czasie 12 (22,6%) ze wszystkich 53 nagłych epizodów krwawienia. U dwóch chorych zareportowano AE określone jako ciężkie, niemniej jednak żadne z tych działań niepożądanych nie zostało uznane przez badaczy jako ciężkie. Tylko jedno zdarzenie niepożądane w postaci łagodnej reakcji alergicznej zostało ocenione przez badaczy jako związane z leczeniem. Reakcja ta pojawiła się około 1 godziny po infuzji leku i ustąpiła po 35 godzinach. Podczas kolejnej sytuacji wymagającej podania leku związanej z planowanym zabiegiem chirurgicznym pacjent ponownie doświadczył łagodnej reakcji alergicznej. Pozostałe zdarzenia niepożądane obejmowały wystąpienie nudności (3 epizody krwawienia, 5,7%), krwawienia z przewodu pokarmowego, wymioty, anemię oraz bezsenność (2 epizody krwawienia, 3,8%). Autorzy podali, iż nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w trakcie badania.

6.4.4. Immunogenność

W badaniu *Gill 2003* autorzy nie podali informacji z zakresu immunogenności.

7. Ocena heterogeniczności oraz zestawienie wyników badań dla porównania Veyvondi® vs Haemate P®

7.1. Cel i podejście

Zgodnie z zaleceniami AOTMIT w przypadku braku badań, które bezpośrednio porównują technologię ocenianą i komparator (brak badań typu „head to head”), zaleca się przeprowadzenie porównania pośredniego. Przed przystąpieniem do jakiegokolwiek analizy pośredniej, należy ocenić heterogeniczność metodyczną oraz kliniczną badań włączonych do analizy oraz określić, czy przeprowadzenie porównania pośredniego jest uprawnione.

Wybór punktów końcowych dla planowanego zestawienia danych powinien dotyczyć istotnych klinicznie efektów, spójnych dla porównywanych interwencji. W ramach zestawienia zdecydowano się przeanalizować dane dla predefiniowanych, następujących punktów końcowych:

- Skuteczność hemostatyczna – doskonała/dobra ogółem (a w przypadku braku dostępności danych ogółem po stronie komparatora, w zależności od nasilenia krwawienia [leczenie doraźne krwawień], rodzaju zabiegu [profilaktyka okołozabiegowa]),
- Zużycie rWVF/rFVIII oraz koncentratu FVIII/VWF wraz z podaniem czasu trwania leczenia i/lub liczby infuzji ogółem (a w przypadku braku dostępności danych ogółem, w zależności od nasilenia krwawienia [leczenie doraźne krwawień], rodzaju przebytego zabiegu chirurgicznego [profilaktyka okołozabiegowa]),
- Bezpieczeństwo leczenia ogółem (w tym zgony, AE prowadzące do przerwania leczenia, AE ogółem, AE prawdopodobnie związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania (AESI): reakcje nadwrażliwości, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,
- Immunogenność (wystąpienie inhibitora).

7.1.1. Ocena heterogeniczności badań i wyniki zestawienia danych dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® – profilaktyka okołozabiegowa

Na podstawie przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Veyvondi® oraz Haemate P® w zakresie profilaktyki okołozabiegowej zidentyfikowano łącznie cztery opublikowane badania kliniczne: *Peyvandi 2019* (dla Veyvondi®) oraz *Thompson 2004*, *Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* (dla Haemate P®), w których oceniano odpowiednio skuteczność i bezpieczeństwo obu produktów w profilaktyce okołozabiegowej krwawień u pacjentów z chorobą VW. Wszystkie próby kliniczne miały zbliżoną metodykę stanowiąc prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badania kliniczne.

Populacja chorych uczestnicząca w badaniach wyniosła w próbie klinicznej *Peyvandi 2019* 15 chorych natomiast w badaniach *Thompson 2004*, *Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* odpowiednio 39, 29 oraz 42 chorych.

Populację włączoną do badania *Peyvandi 2019* stanowią pacjenci z ciężką postacią choroby von Willebranda, a odsetek chorych z typem 3 choroby VW (najcięższym) wynosi 53,3%. W badaniu dla komparatorów włączano chorych bez względu na stopień ciężkości choroby. Odsetek chorych z typem 3 choroby von Willebranda

wynosi odpowiednio 21%, 28% oraz 31%. Dla porównania odsetek chorych z typem 1 choroby von Willebranda wynosił 20% w badaniu dla Veyvondi® oraz odpowiednio 41%, 34,5% oraz 40,5% w próbach klinicznych dla Haemate P®. W zakresie charakterystyki demograficznej i klinicznej chorych autorzy badań podali, iż do badania dla Veyvondi® włączono dorosłych chorych, podczas gdy w badaniach dla komparatora nie zastosowano ograniczeń ze względu na wiek chorych. Mediana wieku uczestników w badaniu dla Veyvondi® wynosiła odpowiednio 40 lat (zakres: 20–70), podczas gdy w badaniach dla Haemate P® odpowiednio 43 lata (zakres: 0,3-82) (*Thompson 2004*) oraz 21 lat (zakres: 1-75) (*Gill 2011*), podczas gdy w badaniu *Lethagen 2007* nie podano takiej informacji. Odsetek płci męskiej wynosił 46,7% dla Veyvondi® oraz odpowiednio 44%, 31% oraz 33,3% w badaniach dla Haemate P®. Mediana masy ciała chorych w próbie klinicznej *Peyvandi 2019* wynosiła odpowiednio 73,5 kg (zakres: 52–127,2), a w badaniu *Thompson 2004* – 79,5 kg (zakres: 7-134,4).

W obu badaniach uczestniczyli chorzy poddawani różnym zabiegom chirurgicznym. W próbie klinicznej dla Veyvondi® 66,7% stanowiły zabiegi duże (ang. *major*), 26,7% małe (ang. *minor*), a 6,7% dotyczyło zabiegów w obrębie jamy ustnej (ang. *oral*). W badaniach dla Haemate P® odsetek dużych zabiegów wynosił odpowiednio 59,5%, 60% oraz 71,4%, a małych odpowiednio 40,5%, 41% oraz 20%. Odsetek zabiegów w obrębie jamy ustnej w badaniu *Gill 2011* wynosił niespełna 9%. Warto podkreślić, iż w badaniu *Peyvandi 2019* oraz *Lethagen 2007* i *Gill 2011* uczestniczyli chorzy, z planowanym zabiegiem chirurgicznym, podczas gdy w badaniu *Thompson 2004* chorzy wymagający nagłej interwencji chirurgicznej.

Dawkowanie w badaniu dla Veyvondi® wynosiło 40–60 IU VWF:RCo/kg masy ciała, a monitorowanie pacjentów prowadzono w okresie okołozabiegowym oraz do 14 dni po zabiegu. W próbach klinicznych dla Haemate P® dawkowanie początkowe wynosiło 60–80 IU VWF:RCo/kg masy ciała, a kolejne od 40–60 IU VWF:RCo/kg masy ciała (*Thompson 2004*), podczas gdy w badaniach *Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* schemat dawkowania był indywidualizowany i opierał się na wynikach przeprowadzonej oceny farmakokinetycznej. Monitorowanie pacjentów prowadzono w okresie okołozabiegowym oraz w badaniu *Thompson 2004* przez 3 dni po podaniu ostatniej dawki a w pozostałych badaniach do 14 dni po zabiegu.

W wszystkich badaniach jako punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniano skuteczność hemostatyczną. Analiza porównawcza z zakresu dostępności danych dla tego punktu końcowego wskazuje na istnienie rozbieżności w zakresie sposobu prezentacji tych danych. W zdecydowanej większości badań ten punkt końcowy wyrażano w formie odsetka (95% CI) pacjentów dla którego uzyskano dobrą lub doskonałą odpowiedź na leczenie. Wyjątek stanowiło badanie *Thompson 2004* gdzie wartości te odzwierciedlały odsetek zabiegów. W zakresie definicji widoczne były również pewne różnice. W badaniu dla Veyvondi® skuteczność hemostatyczną oceniano w 4 stopniowej skali (doskonała/dobra/zadowalająca/nieznaczna), podczas gdy w próbach klinicznych dla komparatora skuteczność hemostatyczną oceniano na podstawie skali uwzględniającej inne kategorie odpowiedzi (doskonała/dobra, zadowalająca/słaba lub brak - *Thompson 2004*), lub (doskonała/dobra, zadowalająca lub brak - *Lethagen 2007*, *Gill 2011*).

Zarówno w badaniu dla Veyvondi® jak również dla Haemate P® (*Lethagen 2007*, *Gill 2011*) podano dane dotyczące całkowitego zużycia rVWF i rFVIII / koncentratu FVIII/VWF w IU/kg masy ciała chorego jak również liczby infuzji na zabieg. We wszystkich próbach klinicznych dane zaraportowano w formie mediany. Ponadto, w badaniach dla komparatora podano również dane odnoszące się do dawki początkowej oraz dawki podtrzymującej produktów, niemniej jednak w próbie klinicznej dla Veyvondi® nie podano takich danych. Ponieważ w dwóch badaniach dla komparatora dostępne były wyłącznie dane z podziałem na rodzaj przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego (mały/duży), zgodnie z przyjętym podejściem w zestawieniu danych zaprezentowano wyłącznie wyniki w podziale.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zbieżne punkty końcowe obejmowały częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych ogółem, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich zdarzeń niepożądanych, reakcji nadwrażliwości oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dane dotyczące wystąpienia inhibitora były dostępne w badaniach *Peyvandi 2019* oraz *Lethagen 2007*. Odnosnie do sposobu prezentacji danych z zakresu bezpieczeństwa w badaniu dla Veyvondi® dane te przedstawiono jako liczbę chorych z danym zdarzeniem oraz liczbę zdarzeń, podczas gdy w badaniach dla komparatora w próbach klinicznych *Thompson 2004*, *Lethagen 2007* głównie jako liczbę i odsetek zdarzeń spośród wszystkich przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych, podczas gdy w badaniu *Gill 2011* jako liczbę chorych z danym zdarzeniem.

Podsumowując, w wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań stwierdzono istnienie umiarkowanych różnic w zakresie cech wyjściowych pacjentów, które potencjalnie mogą wpłynąć na wynik. Chorzy w badaniu dla Veyvondi® to populacja bardziej obciążona, z ciężką postacią choroby i dominującym typem 3 (53,3%) choroby VW, podczas gdy chorzy w próbach klinicznych dla Haemate P® nie zostali wyjściowo dookreśleni pod względem stopnia ciężkości choroby VW, a odsetek chorych z typem 3 choroby VW waha się od 21 do 31%. Niemniej jednak zdecydowano o przeprowadzeniu zestawienia wyników uzyskanych dla Veyvondi® versus Haemate P® dla tej grupy chorych.

Szczegółową ocenę heterogeniczności przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 41. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® - profilaktyka okołozabiegowa

Interwencja (badanie)		Veyvondi®	Haemate P®		
		<i>Peyvandi 2019</i>	<i>Thompson 2004</i>	<i>Lethagen 2007</i>	<i>Gill 2011</i>
Metodyka badania		Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne		
Populacja					
N		15 chorych	39 chorych	29 chorych	42 chorych
Rodzaj zabiegu chirurgicznego, n (%)	Duże (ang. <i>major</i>)	10 (66,7)	25 (59,5)*	16 (59)*	25/35 (71,4)
	Małe (ang. <i>minor</i>)	4 (26,7)	17 (40,5)*	11 (41)*	7/35 (20)
	W obrębie jamy ustnej	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3/35 (8,6)
Wiek, lata, mediana (zakres)		40 (20–70)	43 (0,3–82)	bd 17–64 lat 22 (76%)	21 (1–75)
Płeć męska, n (%)		7 (46,7)	17 (44)	9 (31)	
Masa ciała kg, mediana (zakres)		73,5 (52–127,2)	79,5 (7–134,4)	bd	bd
Ciężka postać choroby		TAK	NIE	NIE	NIE
Typ choroby VWD, n (%)	1	3 (20)	16 (41)**	10 (34,5)	17 (40,5)
	2A	2 (13,3)	4 (10)**	10 (34,5)	2 (4,8)
	2B	1 (6,7)	5 (13)**	0 (0,0)	4 (9,5)
	2M	1 (6,7)	bd	1 (3,0)	6 (14,3)

Interwencja (badanie)	Veyvondi* <i>Peyvandi 2019</i>	Hsemate P*		
		<i>Thompson 2004</i>	<i>Lethagen 2007</i>	<i>Gill 2011</i>
3	8 (53,3)	8 (21)**	8 (28)	13 (31)
Interwencja				
Dawkowanie i sposób podania	rWV: 40-60 IU WV:RCo/kg m.c. rFVIII: to uzyskania poziomu docelowego w osoczu	Dawka początkowa: 60-80 IU WV:RCo/kg m.c. Dawka podtrzymująca: 40-60 IU WV:RCo/kg m.c. co 8-12 h przed 3 dni	Dawka początkowa ustalana farmakokinetycznie: pierwsza dawka WV:RCo > 100% FVIII:C > 80%	Dawka początkowa ustalana farmakokinetycznie: pierwsza dawka WV:RCo > 100% FVIII:C > 80%
Okres obserwacji	Okres okołozabiegowy: monitorowanie przez 14 dni po zabiegu	Okres okołozabiegowy: monitorowanie pacjentów do 3 dni po podaniu ostatniej infuzji produktu	Okres okołozabiegowy: monitorowanie pacjentów do 14 dni po podaniu ostatniej infuzji produktu	Okres okołozabiegowy: monitorowanie przez 14 dni po zabiegu
Punkty końcowe				
Skuteczność				
Skuteczność hemostatyczna ogółem, Doskonała/dobra	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
Zużycie produktu/rodzaj zabiegu	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)
Dawka początkowa, IU/kg	bd	Mediana/ Mediana (zakres)	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres)	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres)
Dawka podtrzymująca, IU/kg	bd	Mediana/ Mediana (zakres)	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres)	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres) ^f
Liczba infuzji/ zabieg	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres)	bd	Mediana (IQR)/ Mediana (IQR) ^d	Mediana (IQR)/ Mediana (IQR) ^d
Całkowite zużycie/zabieg, IU/kg	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres)	bd	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres)	Mediana (zakres)/ Mediana (zakres)
Bezpieczeństwo				
Zgony	n (%) / n zdarzeń	bd	bd	n (%) / n zdarzeń
AE prowadzące do przerwania leczenia	bd	n zdarzeń	bd	bd
AE ogółem	n (%) / n zdarzeń	n (%) zdarzeń***	n (%) zdarzeń***	n (%)
AE prawdopodobnie związane z leczeniem	bd	n (%) zdarzeń***	zdarzeń/infuzję ^{***}	bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	n (%) / n zdarzeń	n (%) zdarzeń***	bd	n (%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	n (%) / n zdarzeń	n (%) zdarzeń***	n (%) / n zdarzeń***	n (%)
Reakcje nadwrażliwości	n (%) / n zdarzeń ^{^^}	bd	bd	bd
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	n (%) / n zdarzeń	bd	n (%) / n zdarzeń	bd

*ze wszystkich zabiegów chirurgicznych; ** dla 6 (15%) chorych nie określono typu choroby VW; *** liczba zdarzeń, odsetek zdarzeń spośród wszystkich przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych; ^ TEAE ogółem; ^^ poważne reakcje nadwrażliwości; ^^ ^ wskaźnik zdarzeń niepożądanych/infuzji leku; # dzienna dawka podtrzymująca; § liczba infuzji po podaniu dawki początkowej.

7.1.2. Wyniki zestawienia danych

Pomimo istnienia umiarkowanej heterogeniczności klinicznej przeprowadzono zestawienie wyników uzyskanych dla Veyvondi® oraz Haemate P®. Zastosowano następujący sposób postępowania:

- Pominięto kwestie różnic w wieku chorych oraz stopniu ciężkości choroby VW u pacjentów uczestniczących w badaniach dla interwencji i komparatora.
- Zestawienie przeprowadzono w oparciu o zbieżne punkty końcowe, wyrażone w tożsamy lub zbliżony sposób. W ramach oceny skuteczności hemostatycznej pomimo stwierdzenia niewielkiej rozbieżności w zakresie kategorii skal przyjętych do oceny tego punktu końcowego, zdecydowano się przeprowadzić ocenę w oparciu o wspólne kategorie (skuteczność hemostatyczna dobra/doskonała). Do zestawienia wybrano wyłącznie dane prezentujące wynik przedstawiony jako odsetek chorych, dla których uzyskano dobrą/doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej. W przypadku oceny bezpieczeństwa biorąc pod uwagę różnice w sposobie prezentacji danych dla analizowanych punktów końcowych zdecydowano się bazować na danych dotyczących liczby (%) chorych z danym zdarzeniem.
- W przypadku porównania danych dotyczących zużycia produktów wykorzystano dane dotyczące całkowitego zużycia produktów na zabieg przedstawione w formie mediany, które dostępne były zarówno w próbie klinicznej *Peyvandi 2019* jak i badaniu *Lethagen 2007* i *Gill 2011*. Ze względu na brak komplementarnych danych dla zużycia ogółem po stronie komparatora, przeprowadzono zestawienie danych z uwzględnieniem podziału na rodzaj wykonanego zabiegu chirurgicznego (mały, duży).

Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *Peyvandi 2019* autorzy podali, iż wszystkie 100% (95% CI: 89,1; 100) zabiegów chirurgicznych uzyskało dobrą lub doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej. Autorzy publikacji *Lethagen 2007* oraz *Gill 2011* raportowali, iż w przypadku odpowiednio 100% (95% CI: 89; 100) oraz 91,4% (95% CI: 78,5; 97,6) zabiegów chirurgicznych uzyskano dobrą lub doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej.

Zużycie rVWF/rFVIII oraz koncentratu FVIII/VWF

W badaniu dla Veyvondi® podano, iż mediana całkowitej dawki na zabieg, wynosiła odpowiednio dla zabiegów dużych 307,6 (zakres: 125,2–648,4) IU/kg masy ciała chorego oraz 119,9 (zakres: 63,8–217,3) IU/kg masy ciała chorego dla zabiegów małych. Analogiczne dane dla komparatora zaprezentowane w publikacji *Lethagen 2007* wynoszą odpowiednio 448,5 (zakres: 167,1–1,297,4) IU/kg masy ciała oraz 238,5 (zakres: 143,6–849,3) IU/kg masy ciała dla dużych oraz małych zabiegów chirurgicznych. W przypadku badania *Gill 2011* całkowite zużycie produktu na zabieg wynosi odpowiednio 241 IU/kg masy ciała chorego (zakres: 79–1,699), 292 IU/kg masy ciała chorego (zakres: 226–859) dla dużych oraz małych zabiegów chirurgicznych.

Bezpieczeństwo

W badaniach oceniających ten punkt końcowy nie odnotowano przypadków zgonów jak również przypadków wystąpienia inhibitora. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem przeanalizowana w oparciu o dane z badań *Peyvandi 2019* oraz *Gill 2011* (dane obrazują odsetek chorych ze zdarzeniem) wydaje się wyższa po stronie komparatora niż po stronie interwencji (40% vs. 86%). Przy czym częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych są porównywalne dla obu interwencji (13,4% vs. 14,3%). W badaniu dla Veyvondi®

odnotowano wystąpienie jednego przypadku zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, podczas gdy w badaniach dla Haemate P® nie zareportowano takich zdarzeń. Dla pozostałych predefiniowanych punktów końcowych nie udało się przeprowadzić oceny porównawczej ze względu na brak komplementarnych danych w jednej z grup.

Podsumowując, dobra lub doskonała skuteczność hemostatyczna występowała częściej w przypadku chorych przyjmujących Veyvondi® w porównaniu do Haemate P®. Analiza danych w zakresie zużycia produktów wskazuje, że zużycie produktów w przeliczeniu na jeden zabieg chirurgiczny w badaniu dla Veyvondi® było niższe niż koncentratu FVIII/VWF w badaniu dla Haemate P®. Przeprowadzona porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż oba produkty generują pewną ilość zdarzeń niepożądanych, która na podstawie ograniczonych danych wydaje się wyższa po stronie komparatora. Niemniej jednak sama częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych jest porównywalna. Zarówno w badaniu dla Veyvondi® oraz w próbie klinicznej dla Haemate P® nie stwierdzono wystąpienia zgonów jak również pojawienia się przypadków inhibitora.

Tabela 42. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® - profilaktyka okołozabiegowa

Interwencja (badanie)		Veyvondi®	Haemate P®		
		Peyvandi 2019	Thompson 2004	Lethagen 2007	Gill 2011
Metodyka badania		Prospektywne, otwarte, jednoramiennne, wielośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	Prospektywne, otwarte, jednoramiennne, wielośrodkowe badania kliniczne		
Populacja					
N		15 chorych	39 chorych	29 chorych	42 chorych
Rodzaj zabiegu chirurgicznego, n (%)	Duże (ang. major)	10 (66,7)	25 (59,5)*	16 (60)*	25/35 (71,4)
	Male (ang. minor)	4 (26,7)	17 (40,5)*	11 (41)*	7/35 (20)
	W obrębie jamy ustnej	1 (6,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	3/35 (8,6)
Wiek, lata, mediana (zakres)		40 (20–70)	43 (0,3–82)	bd 17–64 lat: 22 (76%)	21 (1–75)
Płeć męska, n (%)		7 (46,7)	17 (44)	9 (31)	13 (33,3)
Masa ciała kg, mediana (zakres)		73,5 (52–127,2)	79,5 (7–134,4)	bd	bd
Ciężka postać choroby		TAK	NIE	NIE	NIE
Typ choroby VWD, n (%)	1	3 (20)	16 (41)**	10 (34,5)	17 (40,5)
	2A	2 (13,3)	4 (10)**	10 (34,5)	2 (4,8)
	2B	1 (6,7)	5 (13)**	0 (0,0)	4 (9,5)
	2M	1 (6,7)	bd	1 (3,0)	6 (14,3)
	3	8 (53,3)	8 (21)**	8 (28)	13 (31)
Interwencja					
Dawkowanie i sposób podania		rVWF: 40–60 IU VWF:RCo /kg mc. rFVIII: w zależności od uzyskania poziomu	Dawka początkowa: 60–80 IU VWF:RCo/kg mc. Dawka podtrzymująca: 40–	Dawka początkowa ustalana farmakokinetycznie: pierwsza dawka VWF:RCo > 100%	Dawka początkowa ustalana farmakokinetycznie: pierwsza dawka VWF:RCo > 100%

Interwencja (badanie)	Veyvondi® <i>Peyvandi</i> 2019	Haemate P®		
		<i>Thompson</i> 2004	<i>Lethagen</i> 2007	<i>Gill</i> 2011
	FVIII:C mogła być zastosowana	60 IU VWF:RCo/kg mc. co 8-12 h przed 3 dni	FVIII:C > 80%	FVIII:C > 80%
Okres obserwacji	Okres okołozabiegowy: monitorowanie przez 14 dni po zabiegu	Okres okołozabiegowy: monitorowanie pacjentów do 3 dni po podaniu ostatniej infuzji produktu	Okres okołozabiegowy: monitorowanie pacjentów do 14 dni po podaniu ostatniej infuzji produktu	Okres okołozabiegowy: monitorowanie przez 14 dni po zabiegu
Punkty końcowe				
Skuteczność				
Skuteczność hemostatyczna ogółem, Doskonała/dobra	100 (81,9; 100)	100 (89; 100)	100 (89; 100)	91,4 (78,5-97,6)
Zużycie produktu/rodzaj zabiegu	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)	Duże (ang. <i>major</i>) /małe (ang. <i>minor</i>)
Dawka początkowa, IU/kg	bd	81,9/ 82,8	66,5 (39,7-151,4)/62,2 (44,4-155,6)/	55,5 (17,4-113,9)/114,3 (48,9-135,3)
Dawka podtrzymująca, IU/kg	bd	61,2 (24,2-196,5)/46,8 (25,4-115,8)	49,7 (28,8-123,8)/39,2 (30,7-59,6)	39,7 (21,7-100,0)/36,3 (35,4-93,8)*
Liczba infuzji / zabieg	7,5 (4-15)/ 3 (2-4)/	bd	7 (4,5-11,5)/ 3 (2-7)†	10 (4-55)/ 9,5 (5-15)‡
Całkowite zużycie /zabieg, IU/kg	307,6 (125,2-648,4)/119,9 (63,8-217,3)/	bd	448,5 (167,1-1,297,4)/ 238,5 (143,6-849,3)	241 (79-1,699)/ 292 (226-859)
Bezpieczeństwo				
Zgony	0 (0,0)/0	bd	bd	0 (0,0)/0
AE prowadzące do przerwania leczenia	bd	1 (2,4)	bd	bd
AE ogółem	6 (40)/12^	24 (57,1)***	21 (75)***	30 (86)
AE prawdopodobnie związane z leczeniem	bd	3 (7,1)***	2,1%^^^	bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem	2 (13,4)/2	3 (7,1)***	bd	5 (14,3)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	1 (6,7)/1	0 (0,0)/0***	0 (0,0)/0***	0 (0,0)/0
Reakcje nadwrażliwości	0 (0,0)/0^^	bd	bd	bd
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	0 (0,0)/0	bd	0 (0,0)/0	bd

*ze wszystkich zabiegów chirurgicznych; ** dla 6 (15%) chorych nie określono typu choroby VW; *** liczba zdarzeń, odsetek zdarzeń spośród wszystkich przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych; ^ TEAE ogółem; ^^ poważne reakcje nadwrażliwości; † dzienne dawki podtrzymujące; ^^^ wskaźnik zdarzeń niepożądanych/infuzję leku; ‡ liczba infuzji po podaniu dawki początkowej.

7.2. Ocena heterogeniczności badań i wyniki zestawienia danych dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® – leczenie doraźne krwawień

7.2.1. Ocena heterogeniczności badań

W wyniku przeprowadzonych przeglądów systematycznych dla Veyvondi® oraz Haemate P® zidentyfikowano łącznie dwa badania kliniczne (*Gill 2015*, *Gill 2003*), stanowiące prospektywne, otwarte, wielośrodkowe badania kliniczne bez grupy kontrolnej oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania odpowiednio Veyvondi® oraz Haemate P® w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda.

Populację włączoną do badania *Gill 2015* stanowią pacjenci z chorobą von Willebranda. Analiza chorych pod względem stopnia ciężkości choroby wskazuje, iż w badaniu dla Veyvondi® populację chorych stanowią wyłącznie pacjenci z ciężką postacią choroby. Odsetek chorych z typem 3 choroby VW (najcięższym) wynosi 78,4%. W badaniu dla komparatora włączano chorych bez względu na stopień ciężkości choroby. Odsetek chorych z typem 3 choroby von Willebranda wynosi jedynie 36%. Dla porównania odsetek chorych z typem 1 choroby von Willebranda wynosi 5,4% w badaniu dla Veyvondi® oraz 27% w badaniu dla Haemate P®. W zakresie wieku pacjentów uczestniczących w badaniach do badania *Gill 2015* włączono pacjentów w wieku co najmniej 18 lat. W przypadku badania dla komparatora nie zastosowano zawężeń względem wieku chorych. Mediana wieku chorych w momencie włączenia do badania wynosiła odpowiednio 37 oraz 31 lat. Odsetek chorych, w wieku powyżej 16 lat w badaniu dla Veyvondi® wynosił 100%, podczas gdy w badaniu dla Haemate P® 76%. Odsetek chorych płci męskiej był zbliżony w obu porównywanych badaniach (45%). Mediana masy ciała chorych wynosiła 73 kg w badaniu dla Veyvondi® oraz 67 kg w badaniu dla Haemate P®.

Dawkowanie w badaniu *Gill 2015* uzależnione było od stopnia nasilenia występującego krwawienia. W przypadku łagodnych krwawień leczenie rozpoczynano od podania dawki wynoszącej 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg masy ciała chorego. W przypadku krwawień poważnych dawka początkowa była wyższa i wynosiła 80 IU/kg VWF:RCo/kg masy ciała. W próbie klinicznej *Gill 2003* leczenie rozpoczynano od podania dawki wynoszącej 60-80 IU/kg VWF:RCo/kg masy ciała chorego, a dawka podtrzymująca wynosiła 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg masy ciała co 8-12 h przez 3 dni. Czas obserwacji w obu badaniach był zbliżony i wynosił w próbie klinicznej dla Veyvondi® 12 miesięcy, podczas gdy w badaniu dla Haemate P® około 10 miesięcy.

W obu badaniach jako punkt końcowy dotyczący skuteczności oceniano skuteczność hemostatyczną. Analiza porównawcza z zakresu dostępności danych dla tego punktu końcowego wskazuje na dużą zbieżność w zakresie sposobu prezentacji tych danych. W obu badaniach ten punkt końcowy wyrażano w formie odsetka (95% CI) krwawień dla którego uzyskano dobrą lub doskonałą odpowiedź na leczenie. Niemniej jednak w zakresie definicji widoczne są pewne różnice. W badaniu dla Veyvondi® skuteczność hemostatyczną oceniano w 4 stopniowej skali (doskonała/dobra/zadowalająca/nieznaczna), podczas gdy w próbie klinicznej dla komparatora skuteczność hemostatyczną oceniano na podstawie skali uwzględniającej inne kategorie odpowiedzi (doskonała/dobra, zadowalająca/słaba lub brak).

Zarówno w badaniu dla Veyvondi® jak również dla Haemate P® dane dotyczące zużycia rVWF i rFVIII / koncentratu FVIII/VWF przedstawiono w postaci mediany. Sposób prezentacji był różny pomiędzy badaniami, w próbie klinicznej *Gill 2015* podano dawkowanie i liczbę infuzji produktu na krwawienie, podczas gdy w badaniu dla Haemate P® autorzy podali wielkość dawki początkowej oraz dzienną wielkość dawki podtrzymującej koncentratu FVIII/VWF. Podano również dane dotyczące liczby infuzji produktu na krwawienie.

Ponieważ w obu badaniach dostępne były dane ogółem, zgodnie z przyjętym podejściem w zestawieniu zaprezentowano wyłącznie wyniki zbiorcze.

W zakresie oceny bezpieczeństwa zbieżne punkty końcowe obejmowały częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Jedynie w badaniu *Gill 2015* analizowano dane z zakresu immunogenności. Odnośnie do sposobu prezentacji danych z zakresu bezpieczeństwa w badaniu dla Veyvondi® dane te przedstawiono jako liczba infuzji ze zdarzeniem dla AE ogółem oraz AE prawdopodobnie związanych z leczeniem, podczas gdy dla pozostałych punktów końcowych zarówno jako liczbę chorych z danym zdarzeniem, jak i liczbę infuzji z danym zdarzeniem. W badaniu *Gill 2003* dane z zakresu bezpieczeństwa przedstawiono jako liczbę chorych z danym zdarzeniem.

Podsumowując, w wyniku przeprowadzonej oceny heterogeniczności metodologicznej i klinicznej badań stwierdzono istnienie umiarkowanych różnic w zakresie cech wyjściowych pacjentów, które potencjalnie mogą wpłynąć na wynik. Chorzy w badaniu dla Veyvondi® to populacja bardziej obciążona, z ciężką postacią choroby i dominującym typem 3 (78%) choroby VW, podczas gdy chorzy w próbie klinicznej dla Haemate P® nie zostali wyjściowo dookreśleni pod względem stopnia ciężkości choroby VW, a odsetek chorych z typem 3 choroby VW wynosił jedynie 36%. Niemniej jednak zdecydowano o przeprowadzeniu zestawienia wyników uzyskanych dla Veyvondi® versus Haemate P® dla tej grupy chorych.

Szczegółową ocenę heterogeniczności przedstawiono tabelarycznie poniżej.

Tabela 43. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® – leczenie doraźne krwawień

Interwencja (badanie)		Veyvondi®	Haemate P®
		<i>Gill 2015</i>	<i>Gill 2003</i>
Metodyka badania		Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wielośrodkowe badanie kliniczne
N		Populacja	
Wiek, lata mediana (zakres)		37 chorych*	33 chorych
Chorzy powyżej 16 roku życia, n (%)		37 (100)	31 (bd)
Płeć męska, n (%)		17 (45,9)	15 (45)
Masa ciała kg, mediana (zakres)		73 (44-142,7)	67 (bd)
Rodzaj wcześniejszej terapii**, n (%)	Profilaktyka	3 (8,1)	bd
	Leczenie doraźne	27 (73)	
	Oba	7 (18,9)	
Liczba krwawień w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania, mediana (zakres)		6,5 (0-60)	bd
Ciężka postać choroby von Willebranda		TAK	bd
Typ choroby VWD, n (%)	1	2 (5,4)	9 (27)
	2A	5 (13,5)	4 (12)
	2B	0 (0,0)	4 (12)

Interwencja (badanie)		Veyvondi®	Haemate P®
		Gill 2015	Gill 2003
	2N	1 (2,7)	bd
	3	29 (78,4)	12 (36)^
Interwencja			
Dawkowanie i sposób podania		rVWF: Łagodne krwawienia: dawka początkowa 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg mc. rVWF: Poważne krwawienia: dawka początkowa 80 IU/kg VWF:RCo/kg mc. rFVIII: razem z podaniem i dawki rVWF w stosunku 1,3:1 ± 0,2 VWF:RCo/FVIII:C	Dawka początkowa: 60-80 IU/kg VWF:RCo/kg mc. Dawka podtrzymująca: 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg mc. co 8-12 h przez 3 dni
Okres obserwacji		12 miesięcy	~10 miesięcy
Punkty końcowe			
Skuteczność			
Skuteczność hemostatyczna ogółem, Doskonała/dobra		% (95% CI)	% (95% CI)
Zużycie produktu ogółem [bez względu na nasilenie krwawienia]			
Dawka rVWF/ epizod krwawienia, IU/kg		mediana (zakres)	mediana (zakres) [§]
Dawka rFVIII /epizod krwawienia, IU/kg		mediana (zakres)	Nie dotyczy
Liczba infuzji na krwawienie		mediana (zakres)	mediana (zakres)
Bezpieczeństwo			
Zgony		bd	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia		bd	n(%)
AE ogółem		n zdarzeń ^{§§}	n(%)
AE prawdopodobnie związane z leczeniem		n zdarzeń ^{§§}	bd
Ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem		n(%) / n zdarzeń ^{§§, *}	n(%)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe		n(%) / n zdarzeń	n(%) / n zdarzeń
Reakcje nadwrażliwości		bd	bd
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)		n(%) / n zdarzeń	bd

*liczba osób eksponowanych wynosiła N = 37; **dotyczy ostatnich 24 miesięcy przed włączeniem do badania; ^ dla 4 chorych nie określono typu choroby; ^^ SAE prawdopodobnie związane z leczeniem; † dawka początkowa/dzienna dawka podtrzymująca; ‡ dotyczy liczby infuzji produktu podczas których zaobserwowano dany punkt końcowy; § prawdopodobnie związane z leczeniem.

7.2.2. Wyniki zestawienia danych

Pomimo istnienia umiarkowanej heterogeniczności klinicznej przeprowadzono zestawienie wyników uzyskanych dla Veyvondi® oraz Haemate P®. Zastosowano następujący sposób postępowania:

- Pominięto kwestie różnic w wieku chorych oraz stopniu ciężkości choroby VW u pacjentów uczestniczących w badaniu dla interwencji i komparatora.

- Zestawienie przeprowadzono w oparciu o zbieżne punkty końcowe, wyrażone w tożsamy lub zbliżony sposób. W ramach oceny skuteczności hemostatycznej pomimo stwierdzenia niewielkiej rozbieżności w zakresie kategorii skal przyjętych do oceny tego punktu końcowego, zdecydowano się przeprowadzić ocenę w oparciu o wspólną kategorię (dobra/doskonała). W przypadku oceny bezpieczeństwa biorąc pod uwagę różnice w sposobie prezentacji danych dla punktów końcowych dotyczących zdarzeń niepożądanych ogółem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz fakt, iż w badaniu *Gill 2015* zareportowano jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane mające prawdopodobny związek z podanym leczeniem nie przeprowadzono wnioskowania porównawczego ze względu na duże ryzyko błędu.
- W przypadku porównania danych dotyczących zużycia produktów w związku z brakiem komplementarnie przedstawionych danych w badaniach, przyjęto w sposób konserwatywny, iż mediana dawki na krwawienie oszacowana przez autorów publikacji *Gill 2003* będzie równać się sumie dawki początkowej oraz jednej dawki podtrzymującej, biorąc pod uwagę, że pacjent otrzymał 2 infuzje na krwawienie.

Skuteczność hemostatyczna

W badaniu *Gill 2015* autorzy podali, że wszystkie 100% (95% CI: 98,1; 100) epizodów krwawienia uzyskało dobrą lub doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej. Autorzy publikacji *Gill 2003* wskazują, iż w przypadku 98% (95% CI: 88,1; 100) epizodów krwawień uzyskano dobrą lub doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej.

Zużycie rVWF/rFVIII oraz koncentratu FVIII/VWF

W badaniu dla Veyvondi® podano, iż mediana dawki rVWF na epizod krwawienia wynosiła 46,5 IU/kg masy ciała, podczas gdy mediana dawki rFVIII 33,6 IU/kg masy ciała. Mediana liczby infuzji produktu na krwawienie wynosiła 1 (zakres: 1-4).

W próbie klinicznej dla Haemate P® wyniki zostały przedstawione w odmienny sposób. Autorzy podali wielkość dawki początkowej oraz dziennej dawki podtrzymującej, wskazując jednocześnie liczbę infuzji produktu na krwawienie. Mediana dawki początkowej ogółem wynosiła 67,0 IU/kg VWF:RCo (zakres: 25,7–143,2), podczas gdy mediana dziennej dawki podtrzymującej wynosiła 74,0 IU/kg VWF:RCo (zakres: 16,4–182,9). Mediana liczby infuzji na jeden epizod krwawienia wynosiła 2 (zakres: 1–36). Stąd przyjęto konserwatywne założenie, iż mediana dawki na krwawienie oszacowana przez autorów analizy będzie równać się sumie dawki początkowej oraz jednej dawki podtrzymującej, przy założeniu, że pacjent otrzymał 2 infuzje na krwawienie zatem łączna dawka produktu na epizod krwawienia wynosiła 141 VWF:RCo IU/kg masy ciała.

Bezpieczeństwo

W przypadku Veyvondi® podano, iż 125 infuzjom leku towarzyszyło wystąpienie jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Podczas gdy w badaniu *Gill 2003* podano, iż łącznie 10 (33,4%) chorych doświadczyło wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego. Analiza danych z zakresu częstości występowania ciężkich zdarzeń niepożądanych wskazuje, iż w badaniu *Gill 2015* doszło do wystąpienia 2 przypadków ciężkich zdarzeń niepożądanych prawdopodobnie związanych z leczeniem u jednego (2,7%) chorego. Podczas gdy w próbie klinicznej dla Haemate P® ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 2 (6,7%) chorych. W obu badaniach nie odnotowano wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych. Dla pozostałych predefiniowanych

punktów końcowych nie udało się przeprowadzić oceny porównawczej ze względu na brak komplementarnych danych w jednej z grup.

Podsumowując, skuteczność hemostatyczna była numerycznie wyższa w przypadku chorych przyjmujących Veyvondi® w porównaniu do Haemate P®. Analiza danych w zakresie zużycia produktów wskazuje, iż porównując dawki na krwawienie widoczne jest, że zużycie produktów na epizod krwawienia w badaniu dla Veyvondi® było niższe niż w badaniu dla Haemate P®. Przeprowadzona porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, iż oba produkty generują pewną ilość zdarzeń niepożądanych, jednakże ze względu na odmienny sposób prezentacji danych (liczba infuzji z AE, liczba chorych) porównanie jest utrudnione. Zarówno w badaniu dla Veyvondi® oraz w próbie klinicznej dla Haemate P® nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w czasie trwania obserwacji.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 44. Wyniki zestawienia danych dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® - leczenie doraźne krwawień

Interwencja (badanie)		Veyvondi® GIII 2015	Haemate P® GIII 2003
Metodyka badania		Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne 3 fazy	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe badanie kliniczne
Populacja			
N		37 chorych*	33 chorych
Wiek, lata mediana (zakres)		37 (18-64)	31 (bd)
Chorzy powyżej 16 roku życia, n (%)		37 (100)	23 (79)
Płeć męska, n (%)		17 (45,9)	15 (45)
Masa ciała kg, mediana (zakres)		73 (44-142,7)	67
Rodzaj wcześniejszej terapii**, n (%)	Profilaktyka	3 (8,1)	bd
	Leczenie doraźne	27 (73)	
	Oba	7 (18,9)	
Liczba krwawień w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania, mediana (zakres)		6,5 (0-60)	bd
Ciężka postać choroby		TAK	bd
Typ choroby VWD, n (%)	1	2 (5,4)	9 (27)
	2A	5 (13,5)	4 (12)
	2B	0 (0,0)	4 (12)
	2N	1 (2,7)	bd
	3	29 (78,4)	12 (36)^
Interwencja			
Dawkowanie i sposób podania		rVWF: Łagodne krwawienia: dawka początkowa 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg mc.	Dawka początkowa: 60-80 IU/kg VWF:RCo/kg mc. Dawka podtrzymująca: 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg mc. co 8-12 h przez 3 dni

Interwencja (badanie)	Veyvondi®	Haemate P®
	Gill 2015	Gill 2003
Okres obserwacji	rVWF: Poważne krwawienia: dawka początkowa 80 IU/kg VWF:RCo/kg mc. rFVIII: razem z podaniem I dawki rVWF w stosunku 1,3:1 = 0,2 VWF:RCo/rFVIII:C.	
	12 miesięcy	~10 miesięcy
Punkty końcowe		
Skuteczność hemostatyczna Doskonała/dobra	100 [98,1; 100]	98 [88,1; 100]
Zużycie produktu ogółem [bez względu na nasilenie krwawienia]		
Dawka rVWF/ epizod krwawienia, IU/kg	46,5 (bd)	67 (25,7-143,2)/74 (16,4-182,9)*
Dawka rFVIII /epizod krwawienia, IU/kg	33,6 (bd)	Nie dotyczy
Liczba infuzji /krwawienie	1 (1-4)	2 (1-36)
Bezpieczeństwo		
Zgony	bd	bd
AE prowadzące do przerwania leczenia	bd	0 (0,0)
AE ogółem	125**	10 (33,4)
AE prawdopodobnie związane z leczeniem	g**	bd
Ciężkie AE ogółem	1 (2,7)/2^~**	2 (6,7)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0 (0,0)/0	0 (0,0)/0
Reakcje nadwrażliwości	bd	bd
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	0 (0,0)/0	bd

*liczba osób eksponowanych wynosiła N = 37; **dotyczy ostatnich 24 miesięcy przed włączeniem do badania; ^ dla 4 chorych nie określono typu choroby; ^^ ciężkie AE prawdopodobnie związane z leczeniem; *dawka początkowa/tzenna dawka podtrzymująca; ** dotyczy liczby infuzji produktu podczas których zaobserwowano dany punkt końcowy.

8. Długoterminowa ocena skuteczności i bezpieczeństwa Veyvondi® (wonikog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

8.1. Cel

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie informacji dotyczącej długoterminowej efektywności klinicznej wonikog alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda.

8.2. Charakterystyka badania

Odnaleziono jedno prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (23 ośrodki w 9 krajach), otwarte badanie kliniczne fazy 3b o akronimie *SHP677-304 (NCT0387135)* [23] oceniające długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania Veyvondi® (wonikog alfa) w profilaktyce i leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda.

Kryterium kwalifikacji do badania stanowiło wcześniejsze ukończenie badań 071301 lub 071102 lub w przypadku nowych chorych rozpoznanie choroby von Willebranda, z udokumentowaną wcześniejszą ekspozycją na koncentraty czynnika FVIII/VWF stosowane jako leczenie doraźne na co najmniej rok przed włączeniem do badania. Kryteria wyłączenia obejmowały inne niż choroba von Willebranda i skazy krwotoczne oraz potwierdzona reakcja nadwrażliwości na wonikog alfa.

Badanie *SHP677-304* obejmowało cztery podgrupy pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień oraz dwie podgrupy leczone w ramach leczenia doraźnego krwawień.

W ramach profilaktyki krwawień autorzy wyszczególnili następujące podgrupy:

- o Kohorta 1: Dorośli uczestnicy badania 071301, którzy kontynuowali leczenie bez zmiany dawki rVWF.
- o Kohorta 2: Dorośli uczestnicy badania 071301, którzy rozpoczęli badanie z mniejszą dawką rVWF ze względu na fakt, iż w okresie ostatnich 6 miesięcy badania 071301 nie odnotowano u nich ciężkich epizodów krwawienia.
- o Kohorta 3: Młodzież (w wieku od 12 do <18 lat), która uczestniczyła w badaniu 071102 w kohorcie chorych otrzymujących wonikog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień, u których w ramach niniejszego badania wdrożono leczenie profilaktyczne krwawień stosowane raz lub dwa razy w tygodniu.
- o Kohorta 4: Nowi uczestnicy badania, zarówno dorośli, jak i młodzież (w wieku od 12 do <18 lat), którzy zmienili cel terapii z doraźnego leczenia na długoterminową profilaktykę krwawień z zastosowaniem leku wonikog alfa raz w tygodniu.

W ramach doraźnego leczenia krwawień wyszczególniono następujące grupy pacjentów:

- o Kohorta 5: Dzieci (we wszystkich grupach wiekowych), które uczestniczyły wcześniej w badaniu 071102 i kontynuowały leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia.
- o Kohorta 6: Dorośli uczestnicy badania 071301, którzy w poprzednim badaniu otrzymywali profilaktykę krwawień i zmieniali cel terapii na leczenia doraźne krwawień.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była roczna częstość krwawień spontanicznych (sABR) obliczona na podstawie danych zebranych w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii wonikog alfa (profilaktyka krwawień). Drugorzędowym punktem końcowym było bezpieczeństwo, w tym:

- Zdarzenia niepożądane (AEs)/ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs);
- Występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych;
- Występowanie reakcji nadwrażliwości;
- Immunogenność (rozwój przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko VWF i FVIII, rozwój przeciwciał przeciwko VWF i FVIII);
- Klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych i parametrów laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi.

Ponadto innymi drugorzędowymi punktami końcowymi odnoszącymi się do skuteczności profilaktyki były:

- Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR);
- Liczba infuzji rVWF;
- sABR w podgrupach;
- Czas do wystąpienia pierwszego epizodu krwawienia;
- sABR według lokalizacji krwawienia;
- Całkowita liczba infuzji oraz średnia liczba infuzji tygodniowo;
- Całkowite zużycie wonikog alfa w przeliczeniu na masę ciała;
- Konieczności transfuzji krwi.

Podczas gdy do skuteczności w zakresie epizodów krwawienia:

- Skuteczność hemostatyczna po zakończeniu epizodu krwawienia;
- Liczba infuzji Veyvondi® oraz Advate®;
- Zużycie Veyvondi® oraz Advate® w przeliczeniu na masę ciała na jeden epizod krwawienia.

Do badania zakwalifikowano 40 uczestników, spośród których 35 otrzymało leczenie. Wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia badania mieścił się w przedziale od 2 do 77 lat.

W grupach oceniających profilaktykę krwawień do badania włączono 10 uczestników w kohorcie 1, jednego chorego w kohorcie 2, jednego chorego w kohorcie 3 oraz pięciu chorych w kohorcie 4. W kohorcie 6 oceniającej skuteczność leczenia doraźnego krwawień do badania włączono 2 pacjentów, a w kohorcie 5 – 16 pacjentów.

Aby zachować spójność z kryteriami włączenia do analizy, opisanymi w rozdziale 1.3, przedstawiono jedynie wyniki z grup 1, 2, 4 oraz 6, obejmujących dorosłych pacjentów z chorobą VW.

8.3. Profilaktyka krwawień

8.3.1. Skuteczność leczenia

W badaniu SHP677-304 autorzy analizowali roczną częstość krwawień spontanicznych (sABR) u pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień.

Ze względu na to, że wyniki zostały zaprezentowane łącznie dla całej grupy pacjentów otrzymujących leczenie w ramach profilaktyki krwawień, dane obejmują zarówno dorosłych, jak i dzieci. W analizowanej populacji znalazło się 14 dorosłych pacjentów oraz jedynie 3 pacjentów pediatrycznych. Autorzy przedstawili wyniki jako średnia (SD) dla populacji ogółem oraz jako mediana w populacji dorosłych.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 45. Roczna częstość leczonych krwawień spontanicznych (sABR) - profilaktyka krwawień (SHP677-304)

Punkt czasowy	Parametr	Populacja	Rodzaj interwencji	N	sABR
Pierwsze 12 miesięcy obserwacji	Średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat) choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	17	1,791 (2,3522)
	Mediana	Dorośli, choroba VW			1
Cały okres obserwacji	Średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat) z chorobą VW	Profilaktyka długoterminowa	17	1,300 (1,9711)
	Mediana	Dorośli, choroba VW			0,505
Kohorta 4, wartość wyjściowa	Średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat) choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5	7,2 (6,26)
	Mediana				5,0
Kohorta 4, pierwsze 12 miesięcy obserwacji	Średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat) choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5	3,022 (2,4746)
	Mediana				2,990
Kohorta 4, cały okres obserwacji	Średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat) choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5	2,110 (1,9954)
	Mediana				1,360
Zmiana względem wartości wyjściowej, kohorta 4, pierwsze 12 miesięcy obserwacji	Średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat) choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5	-4,178 (7,1910)
	Mediana				-4,000
Zmiana względem wartości wyjściowej, kohorta 4, cały okres obserwacji	Średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat) choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5	-5,090 (6,9023)
	Mediana				-4,380

W ciągu pierwszych 12 miesięcy trwania badania średnia (SD) roczna częstość krwawień spontanicznych (sABR) u pacjentów w wieku co najmniej 12 lat stosujących wonikog alfa w ramach profilaktyki krwawień wyniosła 1,791 (2,35). Autorzy podali również medianę sABR dla populacji dorosłych, mediana ta wynosiła 1,0.

W całym okresie badania średni (SD) sABR wyniósł 1,300 (1,97), a mediana ABR dla populacji dorosłych - 0,505. Wskaźniki sABR pozostały niskie przez cały okres badania.

W kohorcie 4 chorych, w której chorzy zmienili cel terapii (przejęcie z leczenia doraźnego krwawień na profilaktykę krwawień) średni (SD) sABR wyjściowy ABR (dane historyczne) wynosił 7,2 (6,26), mediana 5,0, w pierwszych 12 miesiącach obserwacji 3,022 (2,47), mediana 2,99, a w całym okresie badania 2,110 (1,996), mediana 1,36. Zmiana średniej (mediana) sABR w porównaniu do wartości wyjściowej wynosiła: -4,178 (7,19) i -4,0 w pierwszych 12 miesiącach oraz -5,090 (6,90) i -4,38 w całym okresie badania.

W badaniu SHP677-304 autorzy analizowali liczbę krwawień, która wystąpiła w ciągu roku u pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 46. Liczba krwawień w ciągu roku – profilaktyka krwawień (SHP677-304)

Punkt czasowy	Populacja	Rodzaj interwencji	N	Liczba krwawień/rok	Liczba pacjentów, n (%)
Cały okres obserwacji	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	17	0	6 (35*)
				≤2	bd**
Kohorta 4, wartość wyjściowa	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5	>2	5 (100)
Kohorta 4, cały okres obserwacji	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5	>0 ≤2	3 (60)

*Obliczono na podstawie dostępnych danych; **Autorzy badania podają, iż większość pacjentów miała ≤2 krwawienia na rok, bez podania konkretnej liczby.

Większość uczestników leczonych w ramach profilaktyki krwawień miała ≤2 krwawienia na rok. Liczba pacjentów bez krwawień wyniosła 6. W kohorcie 4, zgodnie z kryteriami włączenia, wszyscy uczestnicy mieli >2 krwawienia/rok w okresie wyjściowym, a podczas całego okresu obserwacji 3 osoby (60%) miały >0 do ≤2 krwawienia/rok.

Średni ABR, obliczony na podstawie leczonych krwawień spontanicznych, był niski niezależnie od miejsca wystąpienia krwawienia.

Łącznie 15 uczestników w grupie pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień miało 124 epizody krwawienia w całym okresie badania. Ponad połowa z obserwowanych krwawień miała charakter spontaniczny (66,9%), podczas gdy jedna czwarta charakter pourazowy (25%). Mediana czasu do wystąpienia pierwszego spontanicznego krwawienia, określona metodą Kaplana-Meiera, wynosiła: 110 dni (95% CI: 9; 141) dla schematu leczenia raz w tygodniu, 249 dni (95% CI: 5; nie określono) w schemacie leczenia 2 razy w tygodniu, podczas gdy analogiczna mediana wyniosła 52 dni (95% CI: nie określono) w schemacie 3 razy w tygodniu.

W grupie pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień w ogólnej skuteczności hemostatycznej większość leczonych krwawień uzyskała ocenę doskonałą.

8.3.1. Zużycie rVWF/rFVIII

W badaniu SHP677-304 autorzy podali dane odnoszące się do zużycia wonikog alfa/FVIII w grupie pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 47. Zużycie Veyvondi®/Advate® - profilaktyka krwawień (SHP677-304)

Punkt końcowy		Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik
Liczba infuzji, średnia (SD), [zakres]		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	235,8 (78,52) [99-359]
Liczba infuzji/tydzień, średnia (SD)		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	1,63 (0,447)
Odsetek pacjentów z od 1 do <2 infuzji na tydzień, %		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	76,5
Dawka tygodniowa Veyvondi® w IU/kg/tydzień, średnia (SD)		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	83,77 (23,989)
Dawka/infuzję w IU/kg, średnia (SD)		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	52,52 (10,794)
Dawka Veyvondi® krwawienie, IU/kg	średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	78,348 (65,2734)
	mediana			52,360
Liczba infuzji Advate®/krwawienie, mediana (zakres)		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	1 (1-2)
Dawka Advate®/krwawienie, IU/kg	średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	32,261 (14,4959)
	mediana			28,320

Średnia (SD) liczba infuzji wonikog alfa w grupie pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień wynosiła 235,8 (78,52) infuzji (zakres: 99–359), średnio 1,63 (0,447) infuzji/tydzień. Większość uczestników (76,5%) otrzymywała średnio 1–<2 infuzji/tydzień. Średnia (SD) tygodniowa dawka wonikog alfa wynosiła 83,77 (23,99) IU/kg, a średnia dawka na infuzję 52,52 (10,79) IU/kg. Nie odnotowano istotnych różnic w dawkowaniu pomiędzy dziećmi a dorosłymi. Średnia (SD) dawka wonikog alfa na krwawienie wyniosła 78,348 (65,2734) IU/kg (mediana: 52,360).

Dla krwawień leczonych dodatkowo produktem Advate® wraz z wonikog alfa wszystkie epizody wymagały 1–2 infuzji Advate® (mediana: 1,0 infuzji), a średnia (SD) dawka Advate® na krwawienie wynosiła 32,261 (14,4959) IU/kg (mediana: 28,320 IU/kg).

8.3.2. Bezpieczeństwo

Autorzy badania SHP677-304 dokonali oceny bezpieczeństwa leczenia Veyvondi®/Advate® w oparciu o ocenę częstości występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych (w tym ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych) oraz AE prowadzących do przerwania leczenia. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 48. Bezpieczeństwo – profilaktyka krwawień (SHP677-304)

Punkt końcowy	Interwencja	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)	Liczba zdarzeń
Zgony	Veyvondi®/Advate	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	0 (0,0)	0
AE prowadzące do przerwania leczenia	Veyvondi®/Advate	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	0 (0,0)	0

Punkt końcowy	Interwencja	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)	Liczba zdarzeń
Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs)	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	14 (82,4)	155
	Advate®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	5 (83,3)	33
TEAEs związane z leczeniem	Veyvondi®/Advate®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	0	0
Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	4 (23,5)	7
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE)	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	4 (23,5)	7
Ciężkie zdarzenie niepożądane (SAE) związane z leczeniem	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Profilaktyka długoterminowa	0	0

Autorzy badania wskazali, iż nie odnotowano przypadków zgonów jak również zdarzeń niepożądanych (TEAEs) prowadzących do przerwania leczenia.

W kohortach leczonych wonikog alfa w ramach profilaktyki krwawień doszło do wystąpienia łącznie 155 przypadków zdarzeń niepożądanych, które dotyczyły 14 pacjentów (82,4%). Analogicznie w kohorcie leczonej dodatkowo Advate® zareportowano łącznie 33 AE, które dotyczyły 5 pacjentów (83,3%). Wszystkie zdarzenia niepożądane, które pojawiły się po podaniu Advate® wystąpiły po infuzjach Veyvondi® i zostały również przypisane do wonikog alfa. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów (23,5%; 7 zdarzeń). Żadne z nich nie zostało określone przez badacza jako związane z leczeniem wonikog alfa.

Żaden pacjent nie doświadczył zdarzeń niepożądanych uznanych za związane bezpośrednio z Veyvondi®/Advate®. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi towarzyszącymi terapii wonikog alfa wg klasy układu narządów SOC (ang. System Organ Class) były zaburzenia przewodu pokarmowego, infekcje i zakażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi w kohortach pacjentów leczonych Veyvondi®/Advate® w ramach profilaktyki krwawień były ból głowy i infekcja COVID-19. Nie zaobserwowano istotnych zmian ani odchyżeń w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych ani w zapisach EKG. Ponadto autorzy badania podali, iż w trakcie trwania leczenia 2 chorych (11,8%, oboje w kohorcie 1) wymagało transfuzji krwinek czerwonych (z powodu niedokrwistości/krwawienia po zabiegu). U pozostałych 15 (88,2%) uczestników poziom ferrytyny w surowicy był w prawidłowy i pozostał stabilny w czasie obserwacji.

8.4. Leczenie doraźne krwawień

8.4.1. Skuteczność leczenia

W badaniu SHP677-304 autorzy w ramach analizy skuteczności leczenia Veyvondi® oceniali ogólną skuteczność hemostatyczną. Autorzy nie przedstawili dokładanych danych liczbowych pozwalających na precyzyjne oszacowanie wielkości ocenianego punktu końcowego, niemniej podali oni, iż w grupie pacjentów przyjmujących Veyvondi®/Advate® w ramach leczenia doraźnego krwawień większość obserwowanych epizodów krwawień w ocenie ogólnej skuteczności hemostatycznej uzyskała ocenę doskonałą.

8.4.2. Zużycie rVWF/rFVIII

W badaniu SHP677-304 autorzy podali dane odnoszące się do zużycia wonikog alfa/ Advate® w grupie pacjentów stosujących produkty w leczeniu doraźnym krwawień. Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Zużycie Veyvondi®/Advate® - leczenie doraźne krwawień (SHP677-304)

Punkt końcowy		Populacja	Rodzaj interwencji	Wynik
Liczba infuzji Veyvondi®/krwawienie, mediana (zakres)		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	1 (1-2)^
Dawka Veyvondi®/krwawienie, IU/kg	średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	57,090 (32,1079)
	mediana			50,000
Liczba infuzji Advate®/krwawienie, mediana (zakres)		Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	1 (1-2)
Dawka Advate®/krwawienie, IU/kg	średnia (SD)	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	39,049 (10,8726)
	mediana			37,040

^Dotyczy większości epizodów krwawień; autorzy nie podali dokładnych danych; *Niektóre epizody krwawień były leczone skojarzonym podaniem wonikog alfa oraz preparatu Advate®.

Większość krwawień leczonych doraźnie wymagała 1–2 infuzji wonikog alfa na epizod (mediana=1), a średnia (SD) dawka wonikog alfa na krwawienie wyniosła 57,090 (32,1079) IU/kg (mediana=50,000).

Dla krwawień leczonych dodatkowo preparatem Advate wraz z wonikog alfa wszystkie epizody wymagały 1–2 infuzji Advate (mediana: 1,0 infuzja), a średnia (SD) dawka Advate na krwawienie wynosiła 39,049 (10,8726) IU/kg (mediana: 37,040 IU/kg).

8.4.3. Bezpieczeństwo

Autorzy badania SHP677-304 dokonali oceny bezpieczeństwa leczenia Veyvondi®/Advate® w oparciu o ocenę częstości wystąpienia zgonów, zdarzeń niepożądanych prowadzących do przerwania leczenia, zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym ciężkich i poważnych zdarzeń niepożądanych). Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 50. Bezpieczeństwo - leczenie doraźne krwawień (SHP677-304)

Punkt końcowy	Interwencja	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)	Liczba zdarzeń
Zgony	Veyvondi®/Advate	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	0 (0,0)	0
AE prowadzące do przerwania leczenia	Veyvondi®/Advate	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	0 (0,0)	0
Zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs)	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	17 (94,4)	129
	Advate®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	7 (77,8)	44

Punkt końcowy	Interwencja	Populacja	Rodzaj interwencji	n (%)	Liczba zdarzeń
TEAEs związane z leczeniem rVWF/rFVIII	Veyvondi®/Advate®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	0	0
Poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	3 (16,7)	3
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE)	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	4 (22,2)	6
Ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem wonikog alfa	Veyvondi®	Młodzież i dorośli (>12 lat), choroba VW	Leczenie krwawień	0	0

Autorzy badania wskazali, iż nie odnotowano przypadków zgonów jak również zdarzeń niepożądanych (TEAEs) prowadzących do przerwania leczenia.

W kohortach leczonych wonikog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień doszło do wystąpienia łącznie 129 przypadków zdarzeń niepożądanych, które dotyczyły 17 (94,4%) pacjentów. Analogicznie w kohorcie leczonej dodatkowo Advate® zareportowano łącznie 44 TEAEs, które dotyczyły 7 pacjentów (77,8%). Wszystkie zdarzenia niepożądane, które pojawiły się po podaniu Advate® wystąpiły po infuzjach Veyvondi® i zostały również przypisane do wonikog alfa. Większość zgłoszonych zdarzeń niepożądanych miała charakter łagodny. Poważne zdarzenia niepożądane związane z wonikog alfa wystąpiły u 3 pacjentów (16,7%, 3 zdarzenia). Ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 4 pacjentów (22,2%; 6 zdarzeń). Żadne z nich nie zostało określone przez badacza jako związane z leczeniem wonikog alfa.

Żaden pacjent nie doświadczył zdarzeń niepożądanych (TEAEs) uznanych za bezpośrednio związane podaniem Veyvondi®/ Advate®. Najczęściej występującymi zdarzeniami niepożadanymi (TEAEs) związanymi z podaniem wonikog alfa wg klasy układu narządów SOC (ang. *System Organ Class*) były: zaburzenia przewodu pokarmowego, infekcje i zakażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych. Najczęstszymi zdarzeniami niepożadanymi w kohortach pacjentów stosujących leczenie doraźne krwawień były infekcja COVID-19, infekcja górnych dróg oddechowych, kaszel oraz wymioty. Nie zaobserwowano istotnych zmian ani odchyłań w wynikach badań laboratoryjnych, parametrach życiowych ani w zapisach EKG.

9. Ocena efektywności praktycznej Veyvondi® u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda

9.1. Cel i źródła danych

Celem niniejszego rozdziału jest przedstawienie informacji dotyczącej efektywności praktycznej wonikog alfa w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda. Opracowanie dostarcza informacji na temat wyników leczenia w codziennych warunkach, uwzględniając różnorodność populacji pacjentów i kontekstu systemu ochrony zdrowia. Ma ono na celu ocenę rzeczywistych korzyści terapeutycznych oraz ich wpływu na wyniki zdrowotne pacjentów i obciążenia finansowe systemu opieki zdrowotnej.

W procesie systematycznego wyszukiwania literatury zidentyfikowano cztery badania obserwacyjne w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo Veyvondi® w ramach profilaktyki okołozabiegowej *Desprez 2021* [18], *Laffan 2025(1)* [21] i/lub leczenia doraźnego krwawień *Sun 2023* [19], *Laffan 2025(2)* [22], u pacjentów z chorobą von Willebranda.

9.2. Badanie *Desprez 2021* [18]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono retrospektywne, wieloośrodkowe (N=7) przeprowadzone na terenie Francji badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo rVWF w profilaktyce i/lub leczeniu krwawień okołozabiegowych u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda (VWD). Do badania włączono 55 dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda, u których przeprowadzono łącznie 63 zabiegi chirurgiczne (30 dużych, 33 małe).

Skuteczność hemostatyczna ogółem

Autorzy publikacji podali, iż skuteczność hemostatyczna ogółem została oceniona jako doskonała/dobra w przypadku 61 (97%) zabiegów chirurgicznych oraz jako zadowalająca jak i nieznaczna w przypadku jednego zabiegu (1,5%) zabiegu chirurgicznego.

Zużycie produktów

W przypadku **dużych zabiegów chirurgicznych** mediana dawki przed zabiegiem wonikog alfa wynosiła 36 IU/kg (zakres: 12-62 IU/kg) podczas gdy całkowitej dawki wonikog alfa 108 IU/kg (zakres 22–340 IU/kg). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 3 (zakres: 1–14).

W przypadku **małych zabiegów chirurgicznych** mediana dawki przed zabiegiem wonikog alfa wynosiła 35 IU/kg (zakres: 19-56 IU/kg) podczas gdy całkowitej dawki wonikog alfa 37 IU/kg (zakres 12–288 IU/kg). Mediana czasu trwania leczenia wynosiła 1 (zakres: 1–8).

Bezpieczeństwo

Autorzy badania podali, iż jeden chory zmarł 4 miesiące po przeprowadzeniu zabiegu chirurgicznego z powodu progresji nowotworu. Nie odnotowano wystąpienia zdarzeń niepożądanych w okresie śródoperacyjnym oraz niedługo po nim. Nie odnotowano przypadków przetładowania czynnikiem VIII oraz zdarzeń zakrzepowo zatorowych.

Wnioski

Podsumowując, dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej we Francji wskazują, że stosowanie niższych dawek wonikog alfa umożliwia skuteczną profilaktykę krwawień zarówno w przypadku małych, jak i dużych zabiegów chirurgicznych u pacjentów z chorobą von Willebranda. Całkowite zużycie produktu było niższe niż obserwowane w badaniu klinicznym III fazy, co prawdopodobnie odzwierciedla różnice w charakterystyce populacji badanej, wynikające z niższego odsetka pacjentów z typem 3 choroby von Willebranda w tym badaniu.

Pełna charakterystyka badania wraz z wynikami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 51. Charakterystyka badania Desprez 2021 [18]

Badanie Desprez 2021 [18]	
Metodyka badania	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 7 ośrodkach we Francji
Ocena skali NICE	6/8 pkt
Źródło finansowania	Takeda, Boehringer, CSL Behring, LFB, Octapharma
Populacja	
Kryteria włączenia	• Dostępność danych demograficznych: wiek, płeć, masa ciała, wskaźnik BMI; • Historia krwawień z obliczonym wskaźnikiem nasilenia krwawień (ISTH BAT); • Diagnostyka laboratoryjna i klasyfikacja choroby von Willebranda (VWD); • Wskazanie do leczenia koncentratem VWF, np.: brak odpowiedzi na DDAVP, przeciwwskazania lub nietolerancja DDAVP, pacjent dobrze reagujący na DDAVP, ale planowany duży zabieg chirurgiczny lub cesarskie cięcie, z ryzykiem tachyfilaksji lub hiponatremii; • Szczegółowy opis procedury chirurgicznej i wyniku leczenia; • Dane dotyczące dawek infuzji rVWF i FVIII przed i po zabiegu; • Informacje o dodatkowym lub wspomagającym leczeniu; • Diagnoza i klasyfikacja VWD dokonana zgodnie z kryteriami ISTH.
Kryteria wyłączenia	• Nabyty zespół von Willebranda; • Wiek poniżej 18 lat.
Charakterystyka wyjściowa chorych	
Charakterystyka wyjściowa populacji	
Liczba pacjentów, n	55
Liczba zabiegów chirurgicznych, N	63
Wiek w latach, mediana (zakres)	44 (18-77)
Płeć żeńska, n (%)	30 (55)
Masa ciała, mediana (zakres)	78 (50-125)
BMI w kg/m ² , mediana (zakres)	27 (18-52)
Wynik ISTH BAT, mediana (zakres)	5 (1-12)

Badanie Despresz 2021 [18]			
Typ choroby VW, n (%)	1	22 (40)	
	2A	16 (29)	
	2B	13 (24)	
	2M	2 (3,5)	
	3	2 (3,5)	
Choroby współistniejące, n (%)	Nowotwory	7 (13)	
	Choroby układu krążenia	27 (49)	
Interwencja			
Charakterystyka interwencji		Wonikog alfa stosowany jako profilaktyka okołozabiegowa krwawień podczas dużych i małych zabiegów chirurgicznych	
Wyniki			
Skuteczność kliniczna			
Doskonała, n (%)	52 (83)		
Dobra, n (%)	9 (14)		
Umiarkowana, n (%)	1 (1,5)		
Słaba, n (%)	1 (1,5)		
Żużycie wonikog alfa			
Parametr	Duży zabieg chirurgiczny (ang. <i>major</i>)	Mały zabieg chirurgiczny (ang. <i>minor</i>)	Łącznie
Liczba zabiegów chirurgicznych, N	30	33	63
Dawka całkowita rVWF, IU/kg, mediana (zakres)	108 (22–340)	37 (12–288)	63 (12–340)
Dawka przed zabiegiem rVWF, IU/kg, mediana (zakres)	36 (12–62)	35 (19–56)	36 (12–62)
Dawka podtrzymująca rVWF, IU/kg, mediana (zakres)	26 (14–36)	34 (16–68)	30 (14–68)
Czas trwania leczenia, dni, mediana (zakres)	3 (1–14)	1 (1–8)	2 (1–14)
Czas trwania leczenia, wg typu choroby VW, mediana (zakres)	Typ 1: 3 (1–14) Typ 2: 4 (2–11)	Typ 1: 1 (1–2) Typ 2: 2 (1–4) Typ 3: 4 (1–8)	-
Żużycie rFVIII			
Parametr	Duży zabieg chirurgiczny (ang. <i>major</i>)	Mały zabieg chirurgiczny (ang. <i>minor</i>)	Łącznie
Liczba zabiegów chirurgicznych, N	3	6	9
Dawka początkowa FVIII, IU/mL mediana (zakres)	0,52 (0,40–0,56)	0,37 (0,01–0,43)	0,40 (0,01–0,56)
Dawka przed zabiegiem FVIII, IU/kg, mediana (zakres)	34 (22–26)	27 (8–30)	25 (8–30)
Bezpieczeństwo			
Zgony*, n (%)	1 (1,8)**		
Zdarzenia niepożądane*, n (%)	0 (0)		
Zdarzenia niepożądane zakrzepowo-zatorowe, n (%)	0 (0)		

Badanie Desprez 2021 [18]	
Przeladowanie FVIII, n (%)	0 (0)
Immunogenność	
Wystąpienie inhibitora	0 (0)

*występujące w okresie okołozabiegowym oraz bezpośrednio po zabiegu; *Zgłoszono jeden zgon, który wystąpił 4 miesiące po zabiegu chirurgicznym z powodu progresji nowotworu; **Obliczono na podstawie dostępnych danych.

9.3. Badanie Sun 2023 [19]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno retrospektywne, wieloośrodkowe (n=13), przeprowadzone na terenie Europy badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wonikog alfa w leczeniu doraźnym w zapobieganiu i/lub leczeniu krwawień okołozabiegowych u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda (VWD).

Do badania włączono 91 pacjentów w momencie pierwszego podania wonikog alfa [index]. Dane zbierano przez 12 miesięcy przed pierwszym podaniem wonikog alfa, aż do wystąpienia zgonu, utraty pacjenta z obserwacji lub zakończenia badania (3–12 miesięcy po podaniu interwencji).

Leczenie doraźne krwawień [rozpoczęcie leczenia]

Piętnaście pacjentów wymagało podania wonikog alfa celem opanowania krwawienia (samoistne/pourazowe). U 14 (93,3%) udało się całkowicie opanować krwawienie, podczas gdy u jednego (6,7%) chorego krwawienie opanowano jedynie częściowo. W ocenie badacza doskonałą lub dobrą ocenę zadowolenia z leczenia wonikog alfa uzyskano w przypadku odpowiednio 6/13 oraz 5/13 krwawień. Dla 2 pozostałych krwawień, dla których przeprowadzono ocenę badacze wskazali na niewystarczającą satysfakcję z leczenia wonikog alfa.

Profilaktyka okołozabiegowa i leczenie krwawień okołozabiegowych [rozpoczęcie leczenia]

Ustąpienie krwawienia, wystąpiło w przypadku 25 (43,1%) spośród których z 58 chorych, którym podano wonikog alfa w dniu zabiegu chirurgicznego [przypis autora – celem kontroli krwawienia]. W przypadku pozostałych 33 pacjentów (56,9%) ocena nie została przeprowadzona (nie dotyczy). Wszyscy pacjenci, dla których ustąpienie krwawienia zostało określone jako „nie dotyczy”, otrzymywali rVWF profilaktycznie w celu zapobiegania krwawieniom (na dowolnym etapie zabiegu: przedoperacyjnym, śródoperacyjnym lub pooperacyjnym), dlatego uznano, że ocena tego punktu końcowego nie była w ich przypadku adekwatna.

Wyniki oceny zadowolenia z leczenia przeprowadzonej przez badaczy, która była dostępna dla 67 podań wonikog alfa wskazują, iż w 29 przypadkach określono ją jako doskonałą, w 37 przypadkach jako dobrą, a w 1 przypadku jako niewystarczającą.

Leczenie doraźne krwawień (spontanicznych/pourazowych) oraz leczenie chirurgiczne [przed/po rozpoczęciu leczenia]

W okresie przed leczeniem (w którym, z definicji, żadne krwawienia nie były leczone za pomocą rVWF), u 7 pacjentów odnotowano łącznie 15 krwawień samoistnych lub pourazowych, w tym 7 przypadków krwawień z nosa, 4 krwawienia z przewodu pokarmowego, 3 krwawienia pourazowe oraz 1 krwiak mięśniowy. Ponadto u 14 pacjentów przeprowadzono łącznie 16 zabiegów chirurgicznych: 9 małych, 5 dużych oraz 2 zabiegów stomatologicznych.

W okresie **po wprowadzeniu leczenia** wielkość próby wynosiła 88 pacjentów, ponieważ trzech pacjentów, którzy w tym czasie rozpoczęli długoterminową profilaktykę, zostało wykluczonych z analizy. U ośmiu pacjentów odnotowano łącznie 10 krwawień, w tym 4 przypadki krwawień menstruacyjnych, 2 krwawienia z przewodu pokarmowego, 2 krwawienia z nosa oraz po jednym przypadku krwawienia z jamy ustnej i krwiaka mięśniowego. Spośród wskazanych powyżej 10 krwawień jedno (10,0%) leczono wyłącznie podając wonikog alfa.

W tym samym okresie u 21 pacjentów wykonano łącznie 23 zabiegi chirurgiczne: 13 małych, 8 dużych oraz 2 zabiegi stomatologiczne. Spośród 23 zabiegów chirurgicznych wykonanych po dacie indeksowej, w 8 przypadkach (34,8%) rVWF stosowano samodzielnie w profilaktyce przedoperacyjnej, w 4 przypadkach (17,4%) – wyłącznie w leczeniu okołozabiegowym bez wcześniejszej profilaktyki, natomiast w 2 przypadkach rVWF zastosowano zarówno profilaktycznie przed zabiegiem, jak i w leczeniu okołozabiegowym.

Bezpieczeństwo

Autorzy badania Sun 2023 podali, w okresie przed rozpoczęciem leczenia [pre-index] wonikog alfa oraz po jego rozpoczęciu [post-index] nie odnotowano zgonów, zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń o podłożu oraz kardiologicznym oraz neurologicznym), reakcji nadwrażliwości oraz zdarzeń zakrzepowo zatorowych. Nie stwierdzono również przypadków wystąpienia inhibitora. Spośród pacjentów, u których wykonano zabieg chirurgiczny [index], u jednego pacjenta (1,3%), który zmienił leczenie z koncentratu osoczipochodnego VWF/FVIII (pdVWF/FVIII) na rekombinowany VWF (rVWF), odnotowano zdarzenie zakrzepowe przed zastosowaniem wonikog alfa. Zdarzenie zakrzepowe, które wystąpiło w trakcie leczenia osoczipochodnym koncentratem czynnika VIII/VWF, stanowiło przyczynę zmiany terapii na wonikog alfa.

Wnioski

Podsumowując, obserwowana w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność leczenia wonikog alfa zarówno w zakresie leczenia doraźnego krwawień jak i profilaktyki okołozabiegowej jest zbliżona do tej zareportowanej w badaniach 3 fazy, gdzie populację włączoną stanowili chorzy z ciężką postacią choroby von Willebranda (53–78% typ 3 choroby VW). Wyniki tego badania potwierdzają obserwacje z badań klinicznych, wskazujące że podanie wonikog alfa jest bezpieczne, wolne od niepotrzebnego ryzyka zdarzeń niepożądanych (w tym zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania) jak również ryzyka wystąpienia immunogenności.

Pełna charakterystyka badania wraz z wynikami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 52. Charakterystyka badania Sun 2023 [19]

Badanie Sun 2023 [19]	
Metodyka badania	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 7 ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii
Ocena w skali NICE	6/8 pkt
Źródło finansowania	Takeda Development Center Americas, Inc.
Populacja	
Kryteria włączenia	• Pacjenci dorośli (wiek ≥ 18 lat w momencie pierwszego podania rVWF). • Choroba von Willebranda (VWD) lub objawowe obniżone stężenia VWF (30–50% w oparciu o oznaczenie antygenu VWF); • Minimum 3 miesiące obserwacji po pierwszym podaniu rVWF;

Badanie Sun 2023 [19]		
	- W okresie od 1 stycznia 2019 r. do 31 października 2020 r. pacjent musiał mieć potwierdzony: ≥ 1 spontaniczne lub pourazowe krwawienie leczone doraźnie rVWF (nowe krwawienie lub trwające, przy którym leczenie przeszło na rVWF), lub leczenie rVWF w celu zapobiegania i/lub leczenia krwawienia okołozabiegowego. - Wyrażona świadoma zgoda pacjenta na udział w analizie.	
Kryteria wyłączenia	- Rozpoznanie innej skazy krwotocznej, w tym nabytego zespołu von Willebranda. - Obecność neutralizujących przeciwciał przeciw VWF. - Długoterminowa lub około menstruacyjna profilaktyka rVWF/pdVWF przed lub po pierwszym podaniu rVWF, z wyjątkiem leczenia okołozabiegowego lub po dużym krwawieniu. - Udział w badaniu klinicznym nad innym eksperymentalnym produktem leczniczym w czasie trwania badania	
Charakterystyka wyjściowa chorych		
Charakterystyka wyjściowa populacji		
Liczba pacjentów, n		91
Wiek w latach, średnia (zakres)		47,6 (16,6)
Płeć żeńska, n (%)		59 (64,8)
Masa ciała, średnia (zakres)		27,2 (6,5)
BMI w kg/m ² , n (%)	< 18,5	1 (1,1)
	18,5-24,9	27 (29,7)
	25,0-29,9	41 (45,1)
	30-39,9	15 (16,5)
	≥ 40	5 (5,5)
	Brak danych	2 (2,2)
Typ choroby VW, n (%)	1	32 (35,2)
	2A	27 (29,7)
	2B	4 (4,4)
	2M	16 (17,6)
	2N	3 (3,3)
	3	1 (1,1)
	Niesklasyfikow any/ objawowy niski VWF (30-50%)	4 (4,4)/4 (4,4)
Choroby współistniejące, n (%)	1	5 (27,5)
	2	15 (16,5)
	≥ 3	5 (5,5)
Wyniki		
Profilaktyka i leczenie krwawień okołozabiegowych		

Badanie Sun 2023 [19]								
Parametr		Łącznie	Dzień przed zabiegiem		W trakcie trwania zabiegu	Po zabiegu		
Liczba pacjentów, N		58	39		13	30		
Dawka rVWF w IU/kg, średnia (SD)		–	24,1 (13,7)		17,4 (9,7)	20,1 (9,9)		
Liczba infuzji, średnia (SD)		3,4 (4,5)	1,1 (0,4)		2,1 (1,8)	4,3 (5,7)		
Profilaktyka i leczenie krwawień w tym krwawień okołozabiegowych [index]								
Parametr		Wonikog alfa	TXA	FVIII	Haemate P	Wilate/FVIII	DDVAP	Inne
Liczba pacjentów, N		58	7	5	3	1	1	2
Liczba infuzji, średnia (SD)		3,4 (4,5)	54,1 (48,9)	1,0 (0,0)	6,0 (7,0)	1,0	1,0	26,5 (26,2)
Dawka/pacjenta, średnia (SD)		2355 (878)	1000 (0,0)	1691 (666)	2566 (493)	3484	20,0	2025 (2793)
Dawka dostosowana do masy ciała/pacjenta, średnia (SD)		31,0 (10,9)	15,1 (3,6)	24,2 (10,2)	34,0 (4,5)	52,0	0,3	23,3 (32,1)
Dawka całkowita\$, średnia (SD)		7189 (8081)	54 143 (48 889)	1691 (666)	16 637 (19 668)	3484	20,0	90 200 (126 996)
Długość leczenia w dniach, średnia (SD)		4,4 (11,9)	19,9 (19,4)	1,0 (0,0)	5,3 (5,9)	1,0	1,0	37,5 (10,6)
Ustąpienie krwawienia, n (%)	Tak	25 (43,1)	5 (71,4)	1 (20)	1 (33,3)	0 (0)	1 (100)	2 (100)
	Nie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	Nie dotyczy*	33 (56,9)	2 (28,6)	4 (80)	2 (66,7)	1 (100)	0 (0)	0 (0)
Leczenie krwawień [index] (pacjenci mogli stosować wyłącznie wonikog alfa w monoterapii, w skojarzeniu z innymi produktami)								
Parametr		Wonikog alfa	TXA	Haemate P	FVIII	Transfuzja krwinek czerwonych		
Liczba pacjentów, n		15	7	1	1	1		
Liczba infuzji\$, średnia (SD)		2,7 (2,5)	36,4 (25,4)	2,0	1,0	1,0		
Dawka/pacjenta, średnia (SD)		2502 (996)	643 (244)	1040	2000	400		
Dawka dostosowana do wagi/pacjenta, średnia (SD)		36,5 (13,1)	9,2 (3,8)	20,0	27,8	6,8		
Dawka całkowita¥¥, średnia (SD)		6093 (4337)	22 500 (1547)	2060	2000	400		
Długość leczenia w dniach, średnia (SD)		2,3 (2,5)	12,1 (8,5)	2,0	1,0	1,0		
Kontrola krwawienia, n (%)	Tak	14 (93,3)	5 (71,4)	0 (0)	0 (0)	1 (100)		
	Częściowo	1 (6,7)&&	1 (14,3)&&	1 (100)	1 (100)	0 (0)		
	Nie	0	1 (14,3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)		
Ustąpienie krwawienia &&, n (%)	Tak	14 (93,3)	5 (71,4)	0 (0)	0 (0)	1 (100)		
	Nie	0 (0)	1 (14,3)	1 (100)	0 (0)	0 (0)		
	Nie określono	1 (6,7)&&	1 (14,3)&&	0 (0)	1 (100)	0 (0)		
Profilaktyka okołozabiegowa [index] pacjenci mogli stosować wyłącznie wonikog alfa w monoterapii, w skojarzeniu z innymi produktami)								
Parametr	Wonikog alfa (IU)	TXA (mg)	FVIII (IU)	Haemate P (IU)	Wilate (IU)			

Badanie Sun 2023 [19]					
Liczba pacjentów, n	34	10	4	2	1
Liczba infuzji ^{§§} , średnia (SD)	1,2 (0,6)	21,7 (10,9)	1,0 (0,0)	2,0 (1,4)	1,0
Dawka/pacjenta [§] , średnia (SD)	2670 (935)	950 (158)	1625 (479)	3500 (9735)	3685
Dawka skorygowana o masę ciała/pacjenta, średnia (SD)	36,3 (11,3)	13,6 (3,6)	23,3 (6,9)	45,4 (11,2)	55,0
Dawka całkowita ^{§§} , średnia (SD)	3441 (2472)	20 200 (10 696)	1625 (479)	6440 (3451)	3685
Długość leczenia w dniach, średnia (SD)	1,2 (0,5)	7,3 (3,5)	1,0 (0,0)	2,0 (1,4)	1,0 (0)
Wszyscy chorzy [pre-index oraz post-index]					
Zgony, n (%)	0 (0,0)				
TEAE ogółem, n (%)	0 (0,0)				
Reakcje nadwrażliwości, n (%)	0 (0,0)				
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, n (%)	0 (0,0)				
Zdarzenia kardiologiczne, n (%)	0 (0,0)				
Zdarzenia neurologiczne, n (%)	0 (0,0)				
Wystąpienie inhibitora, n (%)	0 (0,0)				

[§]Czas od potwierdzenia rozpoznania klinicznego do zakończenia zbierania danych dla pacjenta; [§]Dotyczy pacjentów poddanych zabiegowi chirurgicznemu, u których rVWF zastosowano w celu profilaktyki krwawień i nie wystąpiły krwawienia, w związku z czym skuteczność rVWF nie mogła być oceniona; ^{§§}Reakcje nadwrażliwości/alergiczne, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, obecność przeciwciał neutralizujących, infekcje, zdarzenia sercowo-naczyniowe, zdarzenia neurologiczne oraz zgony; ^{§§§}Pacjenci mogli otrzymać profilaktykę/leczenie krwawień obejmującą sam rVWF, rVWF z dodatkowymi produktami hemostatycznymi/niehemostatycznymi lub inne środki hemostatyczne bez rVWF, zgodnie z informacjami przedstawionymi w tabeli, ^{§§§}Liczba infuzji lub całkowita dawka podana pacjentowi w ramach profilaktyki przed zabiegiem chirurgicznym; ^{§§§§}Według opinii lekarza prowadzącego; kontrola krwawienia definiuje się jako krwawienie opanowane i przewiduje się, że ustąpi; ^{§§§§§}Pacjent miał krwawienie pourazowe i był leczony rekombinowanym czynnikiem von Willebranda (rVWF) oraz kwasem traneksamowym (TXA); ^{§§§§§§}Według opinii lekarza prowadzącego; ustąpienie krwawienia definiuje się jako całkowite zatrzymanie krwawienia po zastosowaniu leczenia; ^{§§§§§§§}Liczba infuzji lub całkowita dawka wymagana do opanowania krwawienia na pacjenta; ^{§§§§§§§§}Liczba infuzji lub całkowita dawka podana pacjentowi w ramach profilaktyki w przygotowaniu do zabiegu chirurgicznego.

9.4. Badanie Laffan 2025(1) [22]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno retrospektywne, wieloośrodkowe (n=7), przeprowadzone na terenie Wielkiej Brytanii badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wonikog alfa w zapobieganiu i/lub leczeniu krwawień około zabiegowych u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda.

Do badania włączono 20 pacjentów, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę wonikog alfa w terminie od 1 października 2020 r. do 30 czerwca 2022 r., w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem wrodzonej choroby von Willebranda, którzy otrzymali po raz pierwszy Veyvondi® i dla których posiadano co najmniej 3 miesięczny okres obserwacji. Kryteria wykluczenia obejmowały diagnozę innej niż choroba VW skazy krwotocznej, stwierdzenie występowania inhibitora w wywiadzie oraz jednoczesny udział uczestników obserwacji w innym badaniu klinicznym.

Profilaktyka okołozabiegowa krwawień [rozpoczęcie leczenia]

Łącznie 14 pacjentów (70,0%) otrzymało profilaktykę okołoperacyjną z zastosowaniem dowolnego leczenia lub kombinacji terapii, w tym 11 pacjentów (55,0%) otrzymało profilaktykę przed zabiegiem chirurgicznym, podczas gdy 12 chorych (60,0%) otrzymało profilaktykę po zabiegu chirurgicznym. Jedenastu pacjentów stosowało Veyvondi® w dniu zabiegu; jeden z tych pacjentów (z chorobą von Willebranda typu 2A) otrzymał dodatkowo czynnik VIII w związku z małym zabiegiem chirurgicznym. Dwunastu pacjentów (60,0%) poddano dużym zabiegom chirurgicznym; natomiast ośmiu pacjentów (40,0%) poddano małemu zabiegowi chirurgicznemu (żaden nie był związany z urazem). Większość zabiegów (95%) miała charakter planowy, a wszystkie krwawienia które pojawiły się zostały sklasyfikowane przez lekarzy prowadzących jako niezagrażające życiu. U trzech pacjentów wystąpiło krwawienie pooperacyjne, w wyniku przeprowadzonego dużego zabiegu chirurgicznego. Dwa krwawienia miały charakter umiarkowany, podczas gdy jedno określono jako łagodne.

W analizowanej grupie 10 pacjentów (50,0%) otrzymało Veyvondi® w ramach **profilaktyki przedoperacyjnej**, mającej na celu uzyskanie prawidłowej hemostazy przed zabiegiem chirurgicznym. Średnia liczba wlewów wynosiła 1,1, a średnia dawka na infuzję 44,4IU/kg. Średnie całkowite zużycie Veyvondi® w tej grupie wyniosło 3510,0 IU, natomiast średni czas leczenia odpowiednio 1,1 dnia.

Kolejnych 10 pacjentów otrzymało Veyvondi® jako **profilaktykę pooperacyjną**, mającą na celu zapobieganie krwawieniom w okresie po zabiegu. W tej grupie średnia liczba infuzji wynosiła 6,3, średnia dawka na infuzję 23,0 IU/kg, średnie całkowite zużycie leku 8130,0 IU, a średni czas leczenia odpowiednio 5,8 dnia.

Spośród 11 pacjentów leczonych Veyvondi® w dniu zabiegu, 9 otrzymało leczenie przedoperacyjne, a 7 pooperacyjne. W całej tej grupie średnia liczba infuzji wynosiła 2,1, średnia dawka na infuzję wynosiła 31,6 U/kg, średnie całkowite zużycie Veyvondi® wyniosło 5627,3 IU, a średni czas leczenia odpowiednio 1,9 dnia.

Spośród 11 pacjentów przyjmujących Veyvondi® w dniu zabiegu ośmiu (72,7%) uzyskało prawidłową hemostazę po wystąpieniu nieprawidłowego krwawienia w trakcie przeprowadzonego zabiegu chirurgicznego. Pozostali trzej pacjenci byli leczeni wyłącznie przedoperacyjnie i nie doświadczyli nieprawidłowego krwawienia. Wśród tych 11 pacjentów nie odnotowano żadnych zmian leczenia (braku konieczności zamiany terapii). We wszystkich 20 przypadkach przeprowadzonych zabiegów chirurgicznych, w których zastosowano Veyvondi®, lekarze prowadzący ocenili skuteczność hemostatyczną jako doskonałą (50%) lub dobrą (50%).

Profilaktyka okołozabiegowa krwawień [przed/po rozpoczęciu leczenia]

W okresie 12 miesięcy poprzedzających pierwsze podanie Veyvondi® czterech z 32 pacjentów objętych badaniem przeszło zabieg chirurgiczny. Wszystkie zabiegi miały charakter planowy. Wśród przeprowadzonych zabiegów jeden był zabiegiem dużym, kolejny małym, a dwa dotyczyły obszaru jamy ustnej. Wszystkie związane z nimi krwawienia zostały sklasyfikowane przez lekarzy jako niezagrażające życiu. U jednego pacjenta, który przeszedł zabieg stomatologiczny, wystąpiło łagodne krwawienie pooperacyjne. W tym okresie jeden pacjent otrzymał profilaktykę z zastosowaniem desmopresyny w ramach przygotowania do zabiegu. Trzech pacjentów było leczonych w dniu zabiegu dwóch przedoperacyjnie – jeden z użyciem ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF), drugi pdVWF/FVIII – oraz jeden śródoperacyjnie z zastosowaniem kwasu traneksamowego.

W okresie od 3 do 12 miesięcy po pierwszym podaniu Veyvondi®, 11 z 32 pacjentów objętych badaniem poddanych zostało łącznie 13 zabiegom chirurgicznym, z czego siedem (53,9%) stanowiły małe zabiegi,

kolejne 3 duże zabiegi, podczas gdy ostatnie trzy zabiegi dotyczyły obszaru jamy ustnej. Zdecydowana większość (12/13) zabiegów miała charakter planowany, tylko jedna procedura chirurgiczna była przeprowadzona w trybie pilnym. Wszystkie krwawienia związane z zabiegami zostały sklasyfikowane jako niezagrażające życiu, z wyjątkiem jednego dla którego nie zareportowano danych w tym zakresie. Nie odnotowano żadnych krwawień po zabiegowych ani nawrotów krwawień związanych z zabiegami. Sześciu pacjentów otrzymało profilaktykę w przygotowaniu do zabiegu z czego dwóch otrzymało wyłącznie Veyvondi®, jeden Veyvondi® oraz kwas traneksamowy, dwóch pdVWF/FVIII i kwas traneksamowy, a jeden desmopresynę oraz kwas traneksamowy. Siedmiu pacjentów było leczonych rVWF w dniu operacji, przy czym sześciu tylko przedoperacyjnie, a jeden zarówno przed, jak i po zabiegu. Trzech pacjentów otrzymało profilaktykę w celu zapobiegania dalszym krwawieniom w dniach po zabieg. Dwóch z nich otrzymało Veyvondi® i kwas traneksamowy, a jeden pdVWF/FVIII. W przypadku wszystkich siedmiu chorych, którzy otrzymali Veyvondi® w dniu zabiegu, osiągnięto prawidłową hemostazę po wystąpieniu nieprawidłowego krwawienia, bez konieczności zmiany leczenia. Lekarze prowadzący ocenili satysfakcję z leczenia Veyvondi® we wszystkich przypadkach krwawień związanych z zabiegami (n = 10) jako doskonałą (10%) lub dobrą (90%).

W ramach oceny bezpieczeństwa badania autorzy podali, iż odnotowano wystąpienie trzech łagodnych zdarzeń niepożądanych związanych z krwawieniami po zabiegu, w tym jedno zdarzenie zakrzepowe po operacji kolana; jedno zatrzymanie moczu spowodowane skrzepem; oraz jedno zdarzenie sercowo-naczyniowe po planowej operacji oka. Zatrzymanie moczu spowodowane skrzepem wystąpiło u pacjenta powyżej 65. roku życia, który został wypisany ze szpitala z zaleceniem stosowania kwasu traneksamowego. Pacjent, u którego wystąpiło zdarzenie sercowo-naczyniowe (nadciśnienie), miał ponad 80 lat i w wywiadzie nadciśnienie tętnicze, miażdżycową chorobę serca oraz hipercholesterolemię. Żadne z tych zdarzeń nie zostało uznane przez lekarza prowadzącego za związane z leczeniem. Zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej, zidentyfikowana 7 dni po całkowitej wymianie stawu kolanowego u pacjenta powyżej 85. roku życia, również została uznana przez lekarza za mało prawdopodobnie związaną z podanym lekiem. Otrzymał on kombinację terapii przedoperacyjnej, w dniu operacji oraz do 14 dni po operacji. Pacjent nie otrzymał pooperacyjnej profilaktyki przeciwzakrzepowej ani leczenia przeciwzakrzepowego z powodu DVT, ale stosował po operacji urządzenia do przerywanego ucisku kończyn dolnych i kontynuował leczenie rVWF. Nie stwierdzono progresji zakrzepicy ani obecności skrzepu w kontrolnym badaniu USG. W badaniu nie odnotowano przypadków reakcji alergicznych (w tym reakcji anafilaktycznych).

Wnioski

Podsumowując, obserwowana w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej skuteczność leczenia wonikog alfa w zakresie profilaktyki okołozabiegowej jest zbliżona do tej zareportowanej w badaniu 3 fazy, gdzie populację włączoną stanowili chorzy z ciężką postacią choroby von Willebranda.

Pełna charakterystyka badania wraz z wynikami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 53. Charakterystyka badania Laffan 2025(1) [22]

Badanie Laffan 2025(1)	
Metodyka badania	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 7 ośrodkach na terenie Wielkiej Brytanii
Ocena w skali NICE	6/8 pkt

Badanie Laffan 2025(1)			
Źródło finansowania		Takeda Pharmaceuticals International AG	
Populacja			
Kryteria włączenia		▪ Rozpoznana wrodzona choroba von Willebranda (vWD) — dowolnego typu (typ 1, 2A, 2B, 2M lub 3), potwierdzona klinicznie i/lub laboratoryjnie. ▪ Wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia (dorosli pacjenci). ▪ Pacjenci, którzy otrzymali rekombinowany czynnik von Willebranda (rVWF) po raz pierwszy w okresie od 1 października 2020 r. do 30 czerwca 2022 r. ▪ Leczenie musiało mieścić się w zarejestrowanym wskazaniu (np. leczenie lub zapobieganie krwawieniom, w tym w kontekście zabiegów chirurgicznych). ▪ Pacjenci, którzy mieli co najmniej 3 miesiące obserwacji po zdarzeniu indeksowym (pierwszym użyciu rVWF). ▪ Dostępna pełna dokumentacja medyczna umożliwiająca retrospektywne zebranie danych (demografia, typ VWD, leczenie, zdarzenia krwotoczne, zabiegi itp.)	
Kryteria wyłączenia		▪ Inne skazy krwotoczne (np. hemofilia A/B). ▪ Stwierdzenie obecności inhibitora czynnika von Willebranda. ▪ Jednoczesny udział w badaniu klinicznym w okresie objętym analizą. ▪ Brak wystarczających danych klinicznych w dokumentacji.	
Charakterystyka wyjściowa chorych			
Charakterystyka wyjściowa populacji			
Liczba pacjentów, n		20	
Wiek w latach, średnia (SD)		56,7 (18,8)	
Płeć żeńska, n (%)		20 (55)	
Masa ciała, średnia (SD), N = 30		83,3 (20,3)	
Typ choroby VW, n (%)	1	7 (35)	
	2A	3 (15)	
	2B	3 (15)	
	2M	3 (15)	
	2N	4 (20)	
	3	0 (0)	
Rodzaj zabiegu chirurgicznego, n (%)	Duży	12 (60)	
	Mały	8 (40)	
Wyniki			
Profilaktyka i leczenie krwawień około zabiegowych [rozpoczęcie leczenia]			
Parametr	Profilaktyka przed zabiegowa	W dniu zabiegu (jeśli konieczne)	Profilaktyka po zabiegowa
Liczba pacjentów, N	11	11	12

Badanie Laffan 2025(1)			
Veyvondi®	5 (45,5)	10 (90,9)	5 (41,7)
Veyvondi® + rFVIII	3 (27,3)	1 (9,1)	-
Veyvondi® + kwas traneksamowy	2 (18,2)	-	5 (41,7)
Kwas traneksamowy	1 (9,1)	-	2 (16,7)
Dawkowanie Veyvondi®*			
Dawkowanie IU, średnia (SD)	3055,0 (1063,7)	2835,6 (945,6)	1613,0 (528,6)
Liczba infuzji, średnia (SD)	1,1 (0,3)	2,1 (1,4)	6,3 (5,6)
Dawka na infuzję IU/kg, średnia (SD)	44,4 (17,8)	31,6 (9,5)	23,0 (10,2)
Całkowite zużycie IU, średnia (SD)	3510,0 (2171,0)	5627,3 (3160,9)	8130,0 (3770,8)
Czas trwania leczenia, dni, średnia (SD)	1,1 (0,3)	1,9 (0,9)	5,8 (4,4)
Skuteczność leczenia dobra/doskonała, [Index], %	100		
Skuteczność leczenia dobra/doskonała (1.4) [post- index], %	100		
Wszyscy chorzy			
TEAE ogółem, n zdarzeń	3		
Reakcje nadwrażliwości, n (%)	0		
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, n zdarzeń	2		

*dane dotyczące zużycia przedstawiono wyłącznie dla Veyvondi®

9.5. Badanie Laffan 2025(2) [21]

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedno retrospektywne, wieloośrodkowe (n=7), przeprowadzone na terenie Wielkiej Brytanii badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wonikog alfa w leczeniu doraźnym krwawień (spontanicznych oraz pourazowych) u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda.

Do badania włączono 12 chorych, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę wonikog alfa w terminie od 1 października 2020 r. do 30 czerwca 2022 r, w wieku co najmniej 18 lat z rozpoznaniem wrodzonej choroby von Willebranda, którzy otrzymali po raz pierwszy Veyvondi® i dla których posiadano dane zebrane dla co najmniej 3 miesięcznego okresu obserwacji. Kryteria wykluczenia obejmowały diagnozę innej niż choroba VW skazy krwotocznej, stwierdzenie występowania inhibitora w wywiadzie oraz jednoczesny udział uczestników obserwacji w innym badaniu klinicznym.

We wszystkich przypadkach krwawień leczonych doraźnie z użyciem Veyvondi® lekarze prowadzący ocenili satysfakcję z leczenia jako doskonałą w 82,6% przypadków oraz jako dobrą w pozostałych 17,4% przypadkach krwawień.

Leczenie doraźne krwawień spontanicznych i pourazowych [rozpoczęcie leczenia]

W trakcie obserwacji, u 5 pacjentów (41,7%) doszło do wystąpienia krwawień w przebiegu ciąży, kolejno 2 chorych (16,7%) doświadczyło krwiaków w obrębie mięśnia. Odnotowano również pojedyncze przypadki (po

8,3%) krwawień z nosa, krwawienia z jamy ustnej, krwawienia z przewodu pokarmowego, obfitą krwawienie miesiączkowe oraz krwawienie w wyniku przebytego urazu niewymagającego interwencji chirurgicznej. Większość z zaobserwowanych krwawień (66,7%) została sklasyfikowana przez lekarzy jako łagodne. Pozostałe przypadki obejmowały krwawienia o umiarkowanym (16,7%) oraz ciężkim (16,7%) nasileniu.

Dziwięciu pacjentów (75%) otrzymało Veyvondi® bez dodatkowego podania czynnika VIII. Wśród nich czterech pacjentów leczono wyłącznie Veyvondi®, natomiast pięciu otrzymało Veyvondi® w połączeniu z kwasem traneksamowym. Dwóch pacjentów (16,7%) było leczonych zarówno Veyvondi®, jak i pdVWF/FVIII. U jednego z nich oba produkty podano tego samego dnia, natomiast u drugiego dokonano zmiany leczenia z pdVWF/FVIII na Veyvondi® po jednej infuzji. Jeden pacjent (8,3%) zmienił leczenie z rFVIII na Veyvondi® w trakcie leczenia krwawienia. We wszystkich trzech przypadkach, w których stosowano leczenie skojarzone, podano również kwas traneksamowy.

Wszystkie 12 epizodów krwawienia wymagało podania średnio 2,3 infuzji leku na pacjenta, a średnia dawka na jedną infuzję wynosiła 30,7 IU/kg. Całkowite zużycie Veyvondi® zużyte przez pacjentów podczas leczenia krwawienia wynosiło 4870,8 IU, podczas gdy średni czas trwania leczenia wynosił 1,8 dnia.

Wszystkich 12 pacjentów, którzy otrzymali Veyvondi® w ramach leczenia doraźnego krwawień osiągnęło kontrolę krwawienia a następnie całkowite jego ustąpienie. Wśród nich znajdowało się dwóch pacjentów, którzy wcześniej byli leczeni pdVWF/FVIII, jednak nie uzyskali pełnego ustąpienia krwawienia po zastosowaniu wspomnianego leczenia.

Jeden z tych pacjentów, który otrzymał Veyvondi® tego samego dnia co pdVWF/FVIII, uzyskał kontrolę krwawienia po zastosowaniu Veyvondi®. Drugi pacjent zmienił leczenie na Veyvondi®, a następnie otrzymał również kwas traneksamowy, choć przyczyna zmiany terapii nie została określona.

Dodatkowo, jeden pacjent, który początkowo otrzymał rFVIII w połączeniu z kwasem traneksamowym, nie osiągnął ani kontroli, ani ustąpienia krwawienia. W związku z brakiem skuteczności oraz krótkim okresem półtrwania zastosowanego produktu, leczenie zostało zmienione na Veyvondi® w połączeniu z kwasem traneksamowym, co przyniosło oczekiwany efekt terapeutyczny.

Leczenie doraźne krwawień spontanicznych i pourazowych [przed/po rozpoczęciu leczenia]

W ciągu 12 miesięcy **poprzedzających pierwsze podanie Veyvondi®** czterech z 32 pacjentów objętych badaniem zgłosiło wystąpienie spontanicznego lub pourazowego krwawienia. Jeden z pacjentów doświadczył dwóch epizodów krwawienia. Wszystkie zgłoszone krwawienia miały łagodny charakter. Wśród nich odnotowano dwa krwiaki mięśniowe, dwa urazy (nieleczone chirurgicznie) oraz jedno krwawienie z jamy ustnej. Trzy z zaobserwowanych epizodów krwawień leczono pdVWF/FVIII, z czego dwa przypadki dodatkowo wspomagano kwasem traneksamowym. Dwa pozostałe krwawienia nie były leczone. We wszystkich trzech przypadkach, w których zastosowano pdVWF/FVIII, uzyskano kontrolę i całkowite ustąpienie krwawienia.

W okresie od 3 do 12 miesięcy po pierwszym podaniu Veyvondi® sześciu z 32 pacjentów objętych badaniem zgłosiło łącznie wystąpienie 13 epizodów krwawień. Większość z nich (61,5%) została sklasyfikowana jako łagodne, 23,1% jako umiarkowane, a 15,4% jako ciężkie. W 11 z 13 przypadków zastosowano leczenie doraźne z użyciem Veyvondi®. Dziesięć z nich leczono od początku rVWF, w tym 2 przypadki leczone wyłącznie Veyvondi®, 5 przypadków leczonych Veyvondi® w połączeniu z kwasem traneksamowym, 2 przypadki leczone Veyvondi® oraz pdVWF/FVIII i kwasem traneksamowym, oraz 1 przypadek leczony Veyvondi®, rFVIII i kwasem traneksamowym. W jednym przypadku dokonano zmiany leczenia z kompleksu pdVWF/FVIII na Veyvondi®. Jeden epizod krwawienia leczono pdVWF/FVIII i kwasem traneksamowym, a jeden nie był leczony.

Średnia liczba infuzji Veyvondi® na pacjenta wyniosła 2,2, średnia dawka na infuzję 35,0 IU/kg, a całkowite zużycie Veyvondi® wyniosło średnio 4786,4 IU. Średni czas leczenia wynosił 1,6 dnia.

W okresie po rozpoczęciu leczenia wśród 11 krwawień leczonych doraźnie Veyvondi®, w 8 przypadkach uzyskano całkowite ustąpienie krwawienia, w 9 przypadkach osiągnięto kontrolę krwawienia podczas gdy w 2 przypadkach uzyskano częściową kontrolę krwawienia.

Autorzy badania Laffan 2025(2) podali, w okresie przed rozpoczęciem leczenia nie odnotowano przypadków wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z wystąpieniem analizowanych krwawień.

Wnioski

Podsumowując, wyniki tego badania przeprowadzonego w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, potwierdzają skuteczność Veyvondi® stosowanego w ramach leczenia krwawień spontanicznych i pourazowych u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda typu 1 i 2. Badanie to stanowi istotne uzupełnienie rosnącej liczby publikacji naukowych dotyczących zastosowania rVWF w leczeniu choroby VW.

Pełna charakterystyka badania wraz z wynikami została przedstawiona w tabeli poniżej.

Tabela 54. Charakterystyka badania Laffan 2025(2) [21]

Badanie Laffan 2025(2) [21]	
Metodyka badania	
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 13 ośrodkach w 6 krajach na terenie Europy
Źródło finansowania	Takeda Development Center Americas, Inc.
Populacja	
Kryteria włączenia	▪ Rozpoznana wrodzona choroba von Willebranda (vWD) — dowolnego typu (typ 1, 2A, 2B, 2M lub 3), potwierdzona klinicznie i/lub laboratoryjnie. ▪ Wiek ≥ 18 lat w momencie rozpoczęcia leczenia (dorośli pacjenci). ▪ Pacjenci, którzy otrzymali rekombinowany czynnik von Willebranda (rVWF) po raz pierwszy w okresie od 1 października 2020 r. do 30 czerwca 2022 r. ▪ Leczenie musiało mieścić się w zarejestrowanym wskazaniu (np. leczenie lub zapobieganie krwawieniom, w tym w kontekście zabiegów chirurgicznych). ▪ Pacjenci, którzy mieli co najmniej 3 miesiące obserwacji po zdarzeniu indeksowym (pierwszym użyciu rVWF). ▪ Dostępna pełna dokumentacja medyczna umożliwiająca retrospektywne zebranie danych (demografia, typ VWD, leczenie, zdarzenia krwotoczne, zabiegi itp.)
Kryteria wyłączenia	▪ Inne skazy krwotoczne (np. hemofilia A/B). ▪ Stwierdzenie obecności inhibitora czynnika von Willebranda. ▪ Jednoczesny udział badaniu klinicznym w okresie objętym analizą. ▪ Brak wystarczających danych klinicznych w dokumentacji.
Charakterystyka wyjściowa chorych	
Charakterystyka wyjściowa populacji	
Liczba pacjentów, n	12

Badanie Laffan 2025(2) [21]				
Wiek w latach, średnia (SD)		34,2 (10,6)		
Płeć żeńska, n (%)		11 (91,7)		
Masa ciała, średnia (SD)		81,3 (16,1)		
Typ choroby VW, n (%)	1	2 (16,7)		
	2A	3 (25,0)		
	2B	4 (33,3)		
	2M	3 (25,0)		
Wyniki				
Leczenie spontanicznych krwawień spontanicznych i pourazowych [rozpoczęcie leczenia]				
Parametr	Veyvondi®	pdVWF/FVIII	rFVIII	Kwas traneksamowy
Liczba krwawień*, n (%)	12 (100,0)	2 (100,0)	1 (100,0)	8 (100,0)
Dawkowanie IU, średnia (SD)	2487,6 (1205,7)	2000,0 (0,0)	3000,0	1000 (0,0)
Liczba infuzji, średnia (SD)	2,3 (2,6)	1,0 (0,0)	1	29,8 (39,4)
Dawka na infuzję IU/kg, średnia (SD)	30,7 (13,6)	26,7 (1,5)	25,9	12,5 (2,9)
Całkowite zużycie IU, średnia (SD)	4870,8 (4443,9)	2000,0 (0,0)	3000,0	29750,0 (39394,5)
Czas trwania leczenia, dni, średnia (SD)	1,8 (1,3)	1,0 (0,0)	1	9,8 (13,2)
Skuteczność hemostatyczna dobra lub doskonała, %	100			
Leczenie spontanicznych krwawień spontanicznych i pourazowych [po podaniu leczenia]				
	Veyvondi®	pdVWF/FVIII	rFVIII	Kwas traneksamowy
Liczba krwawień, n (%)	11 (100,0)	4 (100,0)	1 (100,0)	9 (100,0)
Dawkowanie IU, średnia (SD)	2747,7 (1061,8)	1841,7 (641,4)	3000,0	1000,0 (0,0)
Liczba infuzji, średnia (SD)	2,2 (3,3)	1,5 (1,0)	1,0	50,9 (39,0)
Dawka na infuzję IU/kg, średnia (SD)	35,0 (11,4)	29,2 (9,5)	48,4	13,9 (2,7)
Całkowite zużycie IU, średnia (SD)	4786,4 (4294,7)	3175,0 (3233,5)	3000,0	50888,9 (38956,5)
Czas trwania leczenia, dni, średnia (SD)	1,6 (1,5)	1,3 (0,5)	1,0	13,1 (9,4)
Skuteczność hemostatyczna dobra lub doskonała, %	100			
Wszyscy chorzy				
AE ogółem, n (%)	0 (0,0)			

*chorzy mogli otrzymywać więcej niż jeden rodzaj terapii w leczeniu doraźnym krwawień

10. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

10.1. Cel

Celem niniejszego opracowania jest przedstawienie pełnego profilu bezpieczeństwa produktu leczniczego Veyvondi (wonikog alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda (ang. *von Willebrand Disease*).

Dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa ma na celu umożliwienie decydentowi właściwej oceny ryzyka stosowania produktu Veyvondi poprzez identyfikację najczęściej występujących działań niepożądanych, w tym ciężkich (ang. *serious*), poważnych (ang. *severe*) oraz rzadkich, ujawniających się w długim okresie obserwacji oraz generujących wysokie koszty opieki zdrowotnej z perspektywy płatnika.

10.2. Zakres poszerzonej oceny bezpieczeństwa

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem w sprawie wymagań minimalnych, w analizie zawarto informacje o działaniach niepożądanych pochodzące z charakterystyki produktu leczniczego Veyvondi oraz z raportów o zdarzeniach/działaniach niepożądanych, publikowanych na stronach urzędów zajmujących się nadzorem i monitorowaniem bezpieczeństwa produktów i procedur leczniczych:

- *European Medicines Agency* [24] oraz baza EudraVigilance [27],
- *Food and Drug Administration* [28],
- Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [29],
- *WHO Uppsala Monitoring Centre* [30] oraz baza *Vigiaccess* [32],
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA, *Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency*) [31].

Zakres oceny bezpieczeństwa został dostosowany do analizowanego problemu decyzyjnego oraz specyfiki ocenianej interwencji. Autorzy niniejszego opracowania zastosowali strategię wyszukiwania o wysokiej czułości w celu identyfikacji i oceny pełnego profilu bezpieczeństwa ocenianej interwencji.

W celu identyfikacji publikacji przeszukano m.in. następujące bazy danych: Medline, Embase oraz Cochrane Library. Zastosowano szeroką strategię wyszukiwania. Ostatnie przeszukiwanie baz informacji medycznych przeprowadzono dnia 23.10.2025 r.

Zdarzenia niepożądane wyodrębnione w badaniach klinicznych skonfrontowano z informacjami przedstawionymi w charakterystyce produktu leczniczego Veyvondi.

10.3. Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL

Na podstawie ChPL Veyvondi® [24], najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z zastosowaniem wonikog alfa był ból głowy. Pozostałe raportowane działania niepożądane ze strony układu immunologicznego, nerwowego, serca, żołądka i jelit, zaburzenia skóry i tkanki podskórnej, jak również zaburzenia ogólne i stany w miejscu badania (z wyjątkiem reakcji związanych z infuzją - częstość nieznana) oraz nieprawidłowości w wynikach badań diagnostycznych (odwrócenie załamka T elektrokardiogramu i przypięcie rytmu serca) występowały często, tj. ($\geq 1/100$ do $< 1/10$).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstości występowania działań niepożądanych oparta jest na analizie działań niepożądanych zgłaszanych w badaniach klinicznych, jak również badaniach dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego, przeprowadzanych po wydaniu pozwolenia lub zgłoszeniach spontanicznych po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu. Kategorie częstości zdefiniowano według następującej konwencji: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$), częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającą się ciężkością.

Tabela 55. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Veyvondi® na podstawie ChPL [5]

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Zaburzenia układu immunologicznego	
Częstość nieznana	Reakcja anafilaktyczna
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często	Ból głowy
Często	Zawroty głowy
Często	Zawroty głowy pochodzenia błędnikowego
Często	Zaburzenia smaku
Często	Drżenie
Zaburzenia serca	
Często	Tachykardia
Zaburzenia naczyniowe	
Często	Zakrzepica żył głębokich
Często	Nadciśnienie tętnicze
Często	Uderzenia gorąca
Zaburzenia żołądka i jelit	
Często	Nudności
Często	Wymioty
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Często	Świąd uogólniony
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Często	Dyskomfort w klatce piersiowej
Często	Parestezja w miejscu infuzji
Częstość nieznana	Reakcje związane z infuzją (w tym tachykardia, zaczerwienienie, wysypka, duszność, niewyraźne widzenie)
Badania diagnostyczne	

Klasyfikacja układów i narządów, częstość występowania zdarzeń	Działanie niepożądane
Często	Odwroćenie załamka T elektrokardiogramu
Często	Przyspieszenie rytmu serca

10.4. Ocena bezpieczeństwa na podstawie EMA, FDA, URPLW MiPB, MHRA, WHO-UMC

Europejska Agencja Leków (EMA)

Zagrożeniami związanymi z zastosowanym lekiem są ryzyka wymagające specjalnych działań w zakresie zarządzania ryzykiem, w celu dalszego zbadania lub zminimalizowania tych zagrożeń, tak aby terapia cechowała się dobrym profilem bezpieczeństwa [25].

Tabela 56. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Veyvondi® [25]

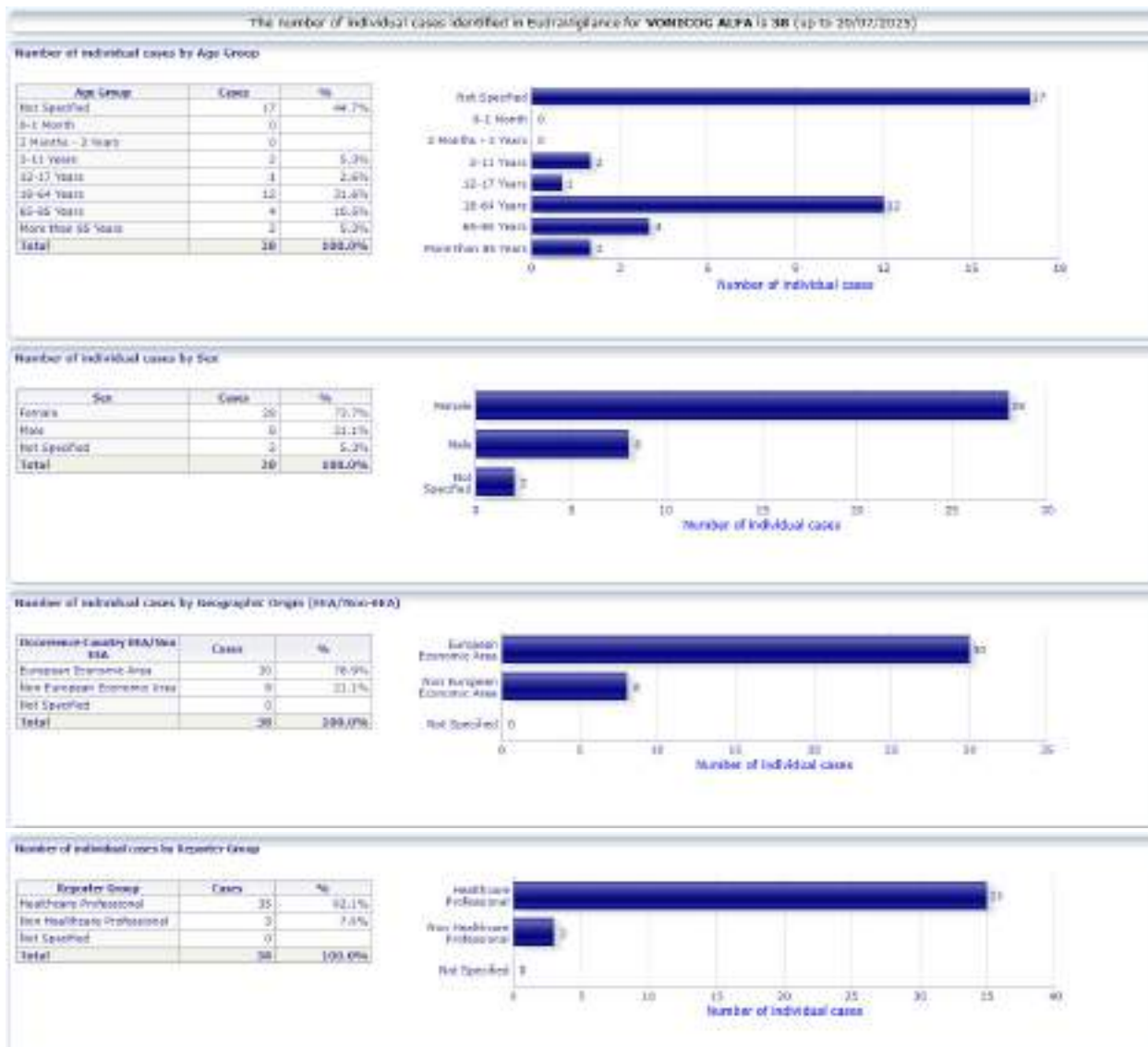
Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
Zidentyfikowane ryzyko stosowania – reakcje nadwrażliwości	
Charakterystyka ryzyka	
- Reakcje nadwrażliwości mogą mieć różny przebieg, od wysypki do reakcji anafilaktycznych prowadzących do śmierci; - Nadwrażliwość, reakcje alergiczne i anafilaksja mogą spowodować wystąpienie poważnego pogorszenia stanu zdrowia lub potencjalnie prowadzić do zgonu; - Objawy reakcji nadwrażliwości mogą obejmować: obrzęk naczynioruchowy, ucisk w klatce piersiowej, duszności, świszczący oddech, pokrzywkę, objawy wstrząsu (np. niedociśnienie) lub świąd; - Łącznie nie odnotowano żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) związanych z reakcjami nadwrażliwości w badaniach klinicznych z zastosowaniem wonikog alfa.	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem (po wprowadzeniu leku do obrotu)	
- Łącznie zgłoszono 29 przypadków obejmujących 37 zdarzeń (12 ciężkich i 25 innych niż ciężkie). Obejmują one 11 zdarzeń związanych z wysypką, 6 zdarzeń związanych z reakcją anafilaktyczną, 5 zdarzeń związanych z nadwrażliwością, 3 zdarzenia związane z reakcją związaną z infuzją, 2 zdarzenia związane z obrzękiem twarzy, 3 zdarzenia związane z nadwrażliwością na lek oraz po 1 zdarzeniu obrzęku naczynioruchowego, wysypki swędzącej, obrzęku gardła, alergicznego nieżytu nosa, wysypki grudkowej, wielu alergii i pokrzywki. - Wynik tych działań niepożądanych zgłoszono jako: nie wyleczony/nierozwiązany (n=2), wyleczony/rozwiązany (n=11) i nieznany (n=24); - Spośród 37 zdarzeń związek przyczynowy oceniono jako związany z lekiem (n=32) i niezwiązany z lekiem (n=5).	
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	
- Pacjenci z historią nadwrażliwości na wonikog alfa lub inne składniki produktu; - Pacjenci z VWD, u których rozwinęły się przeciwciała przeciwko VWF, są narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia reakcji anafilaktycznych po ponownym narażeniu na VWF.	
Prewencja	

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	- Należy dokładnie zapoznać się z historią medyczną pacjenta pod kątem reakcji alergicznych/nadwrażliwości. Należy odnotować w dokumentacji na podstawie analizy historii choroby wcześniejsze reakcje nadwrażliwości występujące u pacjenta; - Wonikog alfa jest przeciwwskazany u pacjentów z nadwrażliwością na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą lub znaną reakcją alergiczną na białka myszy lub chomika; - Pacjentów należy ściśle monitorować i uważnie obserwować pod kątem wszelkich objawów przez cały okres infuzji; Pacjentów i/lub ich opiekunów należy poinformować o wczesnych objawach wonikog alfa (Veyvondi).
Zidentyfikowane ryzyko stosowania – zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (szczególnie u pacjentów z niskim poziomem ADAMTS13, a także innymi czynnikami ryzyka i jednoczesnym nadużywaniem FVIII)	
Charakterystyka ryzyka	
- Zdarzenia zakrzepowe mogą mieć różny stopień ciężkości i prowadzić do różnych skutków. Zakrzepica żył głębokich (DVT) może ustąpić samoistnie, pozostawiając niewielkie następstwa, podczas gdy udar mózgu i zawał mięśnia sercowego mogą prowadzić do znacznej niepełnosprawności lub zgonu; - Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe (w tym zatorowość płucna, zakrzepica żylna, zakrzepica tętnicza i zakrzepica tętnic mózgowych) mogą potencjalnie prowadzić do poważnych stanów chorobowych lub zgonu; - W badaniu 071101 u jednego pacjenta (nr 450001) wykonano całkowitą wymianę stawu biodrowego i doświadczył on 2 zdarzeń niepożądanych związanych z zakrzepicą (1 zdarzenie związane z zakrzepicą – niepowodujące niedrożności w 4 dni po operacji oraz 1 ciężkie zdarzenie zakrzepicy żył głębokich 8 dni po operacji), w tym skomplikowanym przypadku (tj. całkowita wymiana stawu biodrowego i niskie poziomy ADAMTS13). Jednakże nie można wykluczyć możliwości związku przyczynowego na podstawie charakteru zdarzenia, mechanizmu działania wonikog alfa oraz zbliżności czasu wystąpienia zakrzepicy żył głębokich (DVT) z trwającymi infuzjami wonikog alfa w okresie pooperacyjnym.	
Dowody na powiązanie ryzyka z lekiem (po wprowadzeniu leku do obrotu)	
- Związek przyczynowy oceniono jako możliwy w przypadku 1 SAE i niezwiązany z innym SAE. Oba zdarzenia zareportowano jako odwracalne (ang. recovered/ing); - Działania niepożądane raportowano łącznie u 23 chorych, liczba zdarzeń wyniosła 27. Spośród 27 zdarzeń, 26 zdefiniowano jako ciężkie i 1 jako inne niż ciężkie zdarzenie niepożądane; 26 ciężkich zdarzeń obejmowało: 4 zdarzenia zakrzepicy żył głębokich, 5 zakrzepicy, 4 przypadki zatorowości płucnej, 2 przypadki zawału mięśnia sercowego i po 1 przypadku przejściowej ślepoty, zakrzepicy mózgowej, udaru mózgu, zakrzepicy brzoży odbytu, zakrzepicy w miejscu podania infuzji, kardiomiopatii stresowej, zatorowości płucnej po zabiegu, mikroangiopatii, zakrzepica żył miednicy, zakrzepica żył powierzchownych i zakrzepica stentu naczyniowego; - Zdarzenia niepożądane zostały zareportowane jako śmiertelne (n=1), nieodwracalne/bez powrotu do zdrowia (n=5), odwracalne/powrót do zdrowia (n=8), i nieznane (n=12); - Spośród 27 zdarzeń (26 SAE), związek przyczynowy z leczeniem został oceniony jako istotny (n=15) i nieistotny (n=11), a 1 zdarzenie inne niż poważne jako istotne.	
Czynniki ryzyka i grupy ryzyka	
- Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe mogą wystąpić, szczególnie u pacjentów z rozpoznanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka, w tym niskim poziomem ADAMTS13; - Podanie wonikog alfa wraz z produktem FVIII zawierającym VWF stanowiłoby dodatkowe ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych. Pacjenci z utrzymującym się nadmiernym poziomem FVIII:C w osoczu mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń zakrzepowych.	
Prewencja	
Pacjenci z rozpoznanymi klinicznymi lub laboratoryjnymi czynnikami ryzyka zakrzepicy	

Ryzyko/brakujące informacje	Dostępne dane
	Muszą być monitorowani pod kątem wczesnych objawów zakrzepicy, a środki profilaktyczne przeciwko żyłnej chorobie zakrzepowo-zatorowej powinny być stosowane zgodnie z aktualnymi zaleceniami i standardami opieki. Należy monitorować poziom aktywności FVIII:C w osoczu, aby zdecydować, czy rFVIII jest wymagany do kolejnych infuzji u pacjentów wymagających częstych dawek wonikog alfa w połączeniu z rekombinowanym czynnikiem VIII, aby uniknąć utrzymującego się nadmiernego poziomu FVIII:C w osoczu.
Brakujące informacje o ryzyku – niewystarczające dane kliniczne dotyczące stosowania leku w okresie ciąży i laktacji	
	- Do tej pory w badaniach dotyczących preparatu wonikog alfa nie uczestniczyły kobiety w ciąży ani karmiące piersią, dlatego nie są dostępne żadne odpowiednie dane; - W badaniach ex vivo wykazano, że preparat wonikog alfa nie przenika przez barierę łożyskową u ludzi. Nie wiadomo, czy preparat Veyvondi lub jego metabolity są wydalone z mlekiem matki; - Należy zebrać dane dotyczące stosowania leku w okresie ciąży i dane dotyczące stosowania w okresie ciąży i karmienia piersią, jeśli będą dostępne, zostaną zebrane.
Brakujące informacje o ryzyku – niewystarczające dane kliniczne dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku	
	- Liczba osób w wieku 65 lat i starszych (n=4) objętych badaniami klinicznymi rVWF była zbyt mała, aby określić, czy reagują one inaczej w porównaniu z osobami młodszymi; - Dane dotyczące stosowania u pacjentów w podeszłym wieku, jeśli będą dostępne, zostaną zebrane.

Poniżej przedstawiono zgłoszenia o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących wonikog alfa odnalezione w bazie *European database of suspected adverse drug reaction report* (EudraVigilance [2727]) prowadzonej przez EMA.

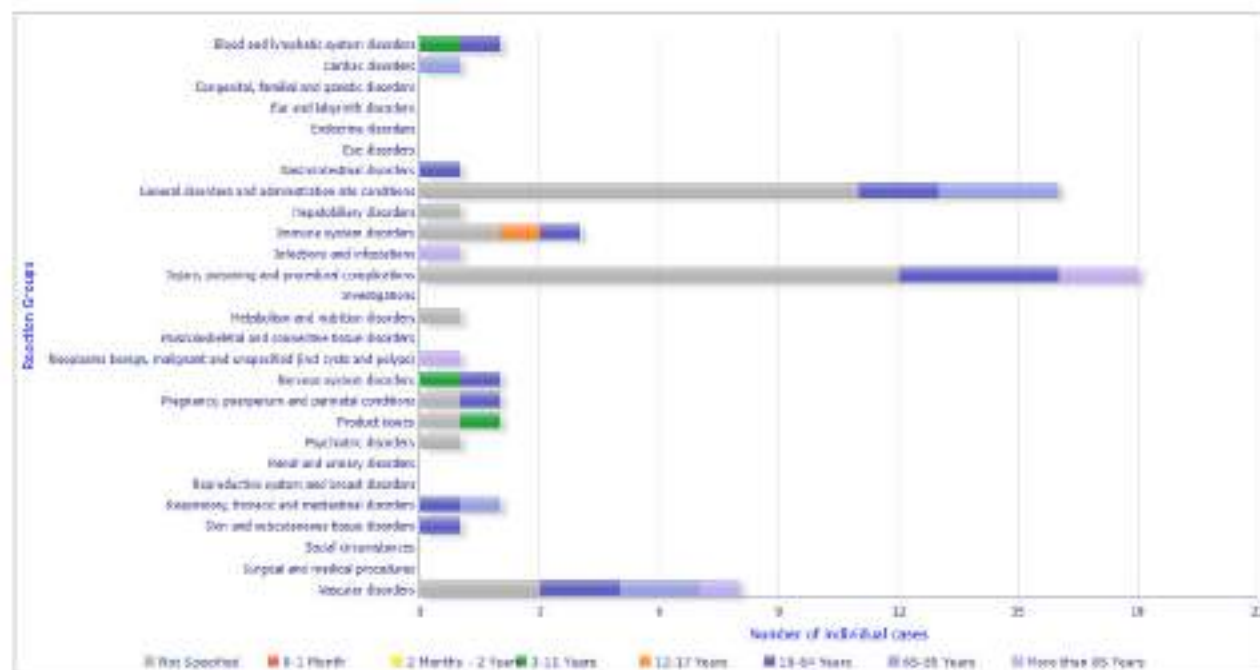
Wykres 1. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych u osób przyjmujących Veyvondi® wg bazy EudraVigilance [27]



Zidentyfikowano łącznie 38 zgłoszeń (aktualność danych na stronie EudraVigilance: 20.07.2025) dotyczących wonikog alfa, głównie pochodzących z krajów nienależących do europejskiego obszaru gospodarczego (78,9%) oraz zareportowanych przez osoby wykonujące zawody medyczne (92,1%) [27].

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono: urazy, zatrucia oraz powikłania zabiegowe, zaburzenia ogólne oraz stany w miejscu podania oraz zaburzenia w obrębie naczyń. Dane w formie graficznej przedstawiono poniżej.

Wykres 2. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzewanych działaniach niepożądanych wg poszczególnych kategorii zdarzeń (z wyszczególnieniem wieku pacjentów), przyjmujących Veyvondi wg bazy EudraVigilance



Amerykańska Agencja Leków (FDA)

Na stronie internetowej Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków FDA [28], nie odnaleziono informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veyvondi® w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL)

Na stronach URPL [29] nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veyvondi® w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

Centrum Monitorowania Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-UMC)

Dane o bezpieczeństwie ocenianej interwencji zidentyfikowano na stronie internetowej <https://www.vigiaccess.org/> [32], stanowiącej rekomendowaną przez WHO-UMC, platformę zawierającą zestawienie zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramach WHO Programme for International Drug Monitoring podczas stosowania zarejestrowanych leków.

Do najczęściej raportowanych działań niepożądanych zaliczono zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (20%), urazy, zatrucia i powikłania proceduralne (19%) oraz zaburzenia układu oddechowego klatki piersiowej i śródpiersia (7%) oraz zaburzenia naczyniowe (6%). Szczegółowe dane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 57. Zgłoszenia o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych (ang. *adverse drug reactions*) podczas stosowania wonikog alfa na podstawie bazy VigiAccess [51] – data dostępu: 27.10.2025 r.

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych (ADRs)
Zaburzenia krwi i układu limfatycznego	5 (1%)

Rodzaj zdarzenia wg MedDRA	Liczba raportowanych zdarzeń niepożądanych (ADRs)
Zaburzenia w obrębie serca	10 (2%)
Zaburzenia uszu/błędniaka	3 (1%)
Choroby oczu	7 (1%)
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	24 (5%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	97 (20%)
Zaburzenia układu immunologicznego	11 (2%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	19 (4%)
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne	93 (19%)
Wady/zaburzenia wrodzone, rodzinne oraz genetyczne	1 (0%)
Zaburzenia metaboliczne i odżywiania	2 (0%)
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	18 (4%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	3 (1%)
Zaburzenia układu nerwowego	19 (4%)
Zaburzenia psychiczne	6 (1%)
Zaburzenia nerek i układu moczowego	1 (0%)
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	32 (7%)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	12 (3%)
Zaburzenia społeczne	5 (1%)
Zabiegi chirurgiczne i medyczne	9 (2%)
Zaburzenia naczyniowe	31 (6%)
Zaburzenia funkcji wątroby i dróg żółciowych	2 (0%)
Badania laboratoryjne	12 (3%)
Ciąża, poród stan okołoporodowy	6 (1%)
Układ rozrodczy, choroby piersi	11 (2%)

Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA)

Na stronach MHRA [31] nie zidentyfikowano komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Veyvondi® w analizowanym wskazaniu terapeutycznym.

10.5. Profil bezpieczeństwa wonikog alfa w oparciu o badanie TAK-577-4005

10.5.1. Charakterystyka badania

Zidentyfikowano również jedno badanie obserwacyjne o akronimie **TAK-577-4005** [33], którego celem była ocena bezpieczeństwa stosowania wonikog alfa w zakresie ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych

szczególnego zainteresowania u pacjentów z chorobą von Willebranda w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

TAK-577-4005 jest retrospektywnym badaniem obserwacyjnym przeprowadzonym z wykorzystaniem danych z dokumentacji medycznej z 30 ośrodków z 6 krajów europejskich, w którym Veyvondi® został wprowadzony do obrotu. Sponsorem badania była *Takeda Development Center Americas, Inc.*

Do badania **TAK-577-4005** kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem choroby von Willebranda (VW), którzy otrzymywali Veyvondi® ± rekombinowany czynnik VIII. Analizę objęto chorych, dla których dostępne były dane w okresie co najmniej 7 dni po podaniu leku.

Do analizy ostatecznie włączono 100 pacjentów, którzy przyjęli wonikog alfa zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem. W badaniu przeanalizowano trzy populacje:

- Populacja FAS (ang. *full analysis set*) (N=100), która obejmowała wszystkich pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę Veyvondi® w ramach terapii — zarówno w zarejestrowanym wskazaniu w momencie prowadzenia badania (ang. *on-label*), jak poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. *off-label*);
- Populacja główna (N=87), która obejmowała pacjentów określonych w ramach analizy FAS leczonych zgodnie z zapisami wskazania rejestracyjnego dla Veyvondi®;
- Populacja eksploracyjna (N=35), która obejmowała pacjentów określonych w ramach analizy FAS leczonych wonikog alfa poza wskazaniem rejestracyjnym.

W badaniu oceniono ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest, AESI*), takich jak: reakcje nadwrażliwości, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz powstawanie/wystąpienie inhibitorów.

10.5.2. Bezpieczeństwo wonikog alfa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa z badania **TAK-577-4005** przedstawiono w poniższych tabelach.

Tabela 58. Wyniki dotyczące częstości występowania reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz powstawania inhibitorów VWF lub FVIII u pacjentów otrzymujących Veyvondi® zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem – populacja główna (**TAK-577-4005**)

Parametr		
Liczba pacjentów, która otrzymała Veyvondi®		87
Liczba cykli leczenia Veyvondi®		203
Liczba pacjentów zgłaszających 1 cykl leczenia, n (%)		49 (56,3)
Liczba pacjentów zgłaszających co najmniej 1 cykl leczenia Veyvondi®, n (%)		86 ^a (98,9)
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z reakcją nadwrażliwości na lek**	Liczba pacjentów, n (%)	1 (1,1)
	Nudności, n	1
	Ból głowy, n	1
Czas trwania reakcji nadwrażliwości w dniach, średnia (SD)		1,0 (0,0)
Wystąpienie zdarzenia niepożądanego zakrzepowo-zatorowego**	Liczba pacjentów, n (%)	1 (1,1)
	Zakrzepica	1

Czas trwania zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, dni	59,0
---	------

* obliczono na podstawie dostępnych danych; ** z czego przypadek ten został określony jako inny niż ciężki, lecz związany z leczeniem

W populacji głównej obejmującej 87 pacjentów nie zgłoszono żadnych ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z reakcjami nadwrażliwości oraz ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi. Nie zgłoszono również żadnych zdarzeń związanych z powstawaniem inhibitorów VWF lub FVIII, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE).

Tabela 59. Wyniki dotyczące częstości występowania reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz powstawania inhibitorów VWF lub FVIII u pacjentów otrzymujących Veyvondi® poza zarejestrowanym wskazaniem - populacja eksploracyjna (TAK-577-4005)

Parametr	
Liczba pacjentów, która otrzymała Veyvondi®	35
Liczba cykli leczenia Veyvondi®	70
Liczba pacjentów zgłaszających 1 cykl leczenia, n (%)	14 (40)
Liczba pacjentów zgłaszających co najmniej 1 cykl leczenia Veyvondi®, n (%)	24 (68,6)
Wystąpienie zdarzeń niepożądanych związanych z reakcją nadwrażliwości na lek, n (%)	0
Czas trwania reakcji nadwrażliwości, dni	0
Wystąpienie zdarzenia niepożądanego zakrzepowo-zatorowego, n (%)	0
Czas trwania zdarzenia zakrzepowo-zatorowego, dni	0

U pacjentów otrzymujących wonikog alfa w ramach wskazania pozarejestacyjnego (populacja eksploracyjna obejmująca 35 pacjentów) nie zgłoszono żadnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich, które byłyby związane z reakcjami nadwrażliwości, zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi oraz powstawaniem inhibitorów VWF lub FVIII.

Wyniki dotyczące reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowych oraz powstawania inhibitorów jako zdarzeń niepożądanych szczególnego zainteresowania (AESI) u pacjentów otrzymujących Veyvondi® w trakcie badania w populacji FAS były takie same jak obserwowane dla wyników w populacji głównej.

Nie odnotowano żadnych przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z wystąpieniem inhibitorów czynnika von Willebranda (VWF) ani czynnika VIII (FVIII) wśród 87 pacjentów stanowiących populację główną.

Podsumowując, wyniki retrospektywnego, obserwacyjnego badania TAK-577-4005 wskazują na zgodność z poprzednimi doniesieniami dotyczącymi bezpieczeństwa leku Veyvondi® zebranymi podczas badań 3 fazy, jak również w raportach o okresowym bezpieczeństwie leku opracowywanym po wprowadzeniu danego produktu leczniczego na rynek (PSUR) oraz w badaniu retrospektywnym przeprowadzonym na terenie Francji.

11. Ograniczenia

W ocenie ograniczeń niniejszego raportu należy uwzględnić cechy samej analizy (ograniczenia zastosowanych metod analitycznych i ryzyko przedstawienia niepełnych wniosków) oraz jakość dostępnych danych, w tym ograniczenia wynikające z niepełnych lub niejednoznacznych danych z włączonych badań w kontekście sprecyzowanego problemu decyzyjnego (metodyka/typ badań, ryzyko wystąpienia błędu systematycznego, rozbieżność wyników włączonych badań, ocena/zdefiniowanie punktów końcowych i utrata pacjentów z badań) [1]. Podczas prac nad analizą zidentyfikowano następujące ograniczenia:

- W toku systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (Veyvondi®) z wybranym komparatorem;
- Porównanie Veyvondi® vs Humate P® w zakresie profilaktyki krwawień zostało przeprowadzone w oparciu o wyniki badania *pre/post* (Roberts 2025), gdzie autorzy dokonali porównania efektów klinicznych i zużycia produktów u chorych przed rozpoczęciem leczenia Veyvondi® oraz po jego rozpoczęciu. Biorąc pod uwagę iż ponad 70% chorych przed rozpoczęciem właściwego leczenia Veyvondi® w ramach profilaktyki długoterminowej stosowało osoczopochodne koncentraty czynnika VIII zawierające czynnik von Willebranda (z czego udział Humate P® wynosił 82,4%), gdzie roczny wskaźnik krwawień ogółem wynosił 8,5 oraz fakt, że głównym celem zmiany leczenia była chęć poprawy kontroli krwawień (65,1%) należy przyjąć, iż przedstawione w ramach pracy tej publikacji dane w okresie czasowym określanym przez autorów jako czas przed podaniem wonikog alfa odpowiadają wielkości efektów zbliżonych do tych, obserwowanych w ramach leczenia Haemate P®, podczas gdy te uzyskane w punkcie czasowym określanym przez autorów jako *rFVW treatment period* odpowiadają wielkości efektów obserwowanych w wyniku podania Veyvondi®. W przypadku profilaktyki około menstruacyjnej jedynie jedna chora (14%) przed rozpoczęciem właściwego leczenia Veyvondi® w ramach profilaktyki długoterminowej stosowała koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda (Haemate P®) co stanowi istotne ograniczenie dla wnioskowania, biorąc pod uwagę fakt, iż celem jest pokazanie korzyści klinicznej wynikającej ze zmiany leczenia na wonikog alfa u chorych uprzednio stosujących długotrwałą profilaktykę krwawień z zastosowaniem czynnika VIII/VW – Humate P®. Zatem wyniki uzyskane dla profilaktyki około menstruacyjnej szczególnie w kontekście dodatkowej niskiej liczebności grupy (N=7) należy traktować z ostrożnością;
- Porównanie Veyvondi® vs Haemate P® w zakresie profilaktyki okołozabiegowej oraz leczenia doraźnego krwawień zostało przeprowadzone w oparciu o proste zestawienie danych bez dopasowania (ang. *naïve comparison*). Zatem brak jest możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych określających istotność statystyczną przedstawionych wyników w oparciu o jakościowe zestawienie danych Veyvondi® vs Haemate P® (ang. *unadjusted comparison*). Ponadto z uwagi na rozbieżności w populacji włączonej do badań dla Veyvondi® (wyłącznie dorośli chorzy z ciężką postacią choroby VW) względem tej wskazanej w badaniach dla Haemate P® (chorzy bez względu na wiek i stopień ciężkości choroby VW) uzyskane w ramach zestawienia danych wyniki należy interpretować z ostrożnością.
- Odmienne sposoby definicji oraz przedstawienia danych dla części punktów końcowych (skuteczność hemostatyczna) w badaniach ujętych w zestawieniu danych uniemożliwił zestawienie części danych, nie pozwalając tym samym na uzyskanie pełniejszego obrazu dotyczącego efektywności klinicznej porównywanych opcji terapeutycznych;

- W żadnej z włączonych prób klinicznych przedstawiających wyniki efektywności klinicznej dla Haemate P® nie oceniano jakości życia chorych.

12. Dyskusja

12.1. Wyszukiwanie

Na etapie projektowania strategii dla ocenianej interwencji oraz komparatora nie zastosowano żadnych dodatkowych ograniczeń, które mogłyby wpłynąć na wiarygodność uzyskanych wyników, co umożliwiło identyfikację wszystkich istniejących doniesień naukowych dla interwencji oraz komparatora. Jedyne zastosowane ograniczenie dotyczyło wprowadzenia zawężenia w zakresie jednostki chorobowej (choroba VW) co podyktowane było faktem, iż wybrany komparator zgodnie ze wskazaniem rejestracyjnym może być stosowany również w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z hemofilią A, stąd znaczna liczba zidentyfikowanych doniesień naukowych dotyczyła właśnie tej jednostki chorobowej.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury nie zidentyfikowano prospektywnych randomizowanych badań klinicznych bezpośrednio porównujących efektywność kliniczną Veyvondi® z wybranym w ramach Analizy Problemu Decyzyjnego (APD) komparatorem we wnioskowanej populacji pacjentów. Odnaleziono łącznie trzy nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, rejestracyjne badania kliniczne *Gill 2015*, *Peyvandi 2019* oraz *Leebeek 2022* oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leku wonikog alfa w leczeniu doraźnym i profilaktyce krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda. Ponadto zidentyfikowano jedno randomizowane badanie kliniczne *Ragini 2023* oceniające skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania Veyvondi® stosowanego jako profilaktyka krwawień u kobiet z chorobą von Willebranda, dotkniętych ciężkimi krwawieniami miesięczkowymi. Zidentyfikowano również jedno trwające badanie fazy 3b (*SHP677-304*), którego celem była ocena długoterminowej skuteczności leczenia wonikog alfa u pacjentów z chorobą von Willebranda oraz jedno badanie obserwacyjne poświęcone wyłącznie ocenie bezpieczeństwa produktu leczniczego Veyvondi® w kontekście zdefiniowanych protokołem badania zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania – *TAK-577-4005*.

Niemniej jednak zidentyfikowano badanie obserwacyjne *Roberts 2025*, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo Veyvondi® w ramach profilaktyki krwawień z wynikami u chorych stosujących uprzednio w ramach profilaktyki Haemate P® u pacjentów z chorobą von Willebranda.

Dodatkowo, celem ukazania pełnego zakresu danych klinicznych (w tym dotyczących bezpieczeństwa) zdecydowano o włączeniu 5 badań obserwacyjnych *Sun 2023*, *Desprez 2021* oraz *Machin 2020*, *Laffan 2025(1)* oraz *Laffan 2025(2)*.

W związku z tym, iż w wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego dla wonikog alfa zidentyfikowano badania pozwalające na porównanie efektywności klinicznej Veyvondi® i wskazanego na potrzeby spełnienia wymogów formalnych w procesie HTA komparatora tj. Haemate P® jedynie w profilaktyce krwawień. konieczne zatem było, zgodnie z wytycznymi AOTMiT [1], przeprowadzenie oddzielnego wyszukiwania systematycznego dla komparatora, celem przeprowadzenia porównania efektów klinicznych obu interwencji w profilaktyce okołozabiegowej oraz leczeniu doraźnym krwawień.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury dla komparatora zidentyfikowano łącznie cztery prospektywne, wieloośrodkowe, nierandomizowane otwarte badania kliniczne (*Gill 2003*, *Thompson 2004*, *Lethagen 2007*, *Gill 2011*) pozwalające na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa stosowania Haemate P® w leczeniu doraźnym (*Gill 2003*) i profilaktyce okołozabiegowej krwawień (*Thompson 2004*, *Lethagen 2007*, *Gill 2011*) u pacjentów z chorobą von Willebranda.

Biorąc pod uwagę fakt, iż zidentyfikowane próby klinicznej stanowiły badania jednoramienne, wnioskowanie porównawcze przeprowadzono w oparciu o zestawienie danych, mając na względzie istnienie różnic w zakresie cech kliniczno-demograficznych populacji włączonych do badań dla porównywanych interwencji.

12.2. Wybór komparatora

W Polsce terapia substytucyjna w przypadku populacji docelowej, będącej przedmiotem analizy finansowana jest w ramach Programu Polityki Zdrowotnej „Narodowy program leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2024-2028” (Program NLPH) [66].

Z analizy postępowań przetargowych oraz kryteriów kwalifikacji określonych w Programie NLPH wynika, iż aktualnie w leczeniu dostępne są dwa koncentraty zawierające czynnik VIII/VWF: produkt leczniczy FANHDI® przeznaczony dla wszystkich pacjentów z chorobą VW oraz produkt leczniczy Heamate P® (koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 2:1) stosowany w przypadku 1) zagrożenia przetadowaniem czynnika VIII lub 2) braku reakcji na koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII co najmniej 1:1.).

Zatem patrząc na zapisy określające proponowane wskazania kliniczne do stosowania dla Veyvondi®, należy uznać, iż produkt leczniczy Haemate P® stanowi adekwatny komparator dla ocenianej interwencji.

Mając na uwadze aktualną praktykę kliniczną, Haemate P® stosowane jest jako wszystkie możliwe opcje terapeutyczne tj. zarówno w ramach profilaktyki jak i leczenia doraźnego krwotoków/krwawień.

12.3. Wiarygodność zewnętrzna

Wnioskodawca występuje o umieszczenie produktu leczniczego Veyvondi® (wonikog alfa) na wykazie produktów leczniczych dostępnych dla pacjentów w ramach „Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2024-2028” [6], stosowanego jako leczenie doraźne oraz profilaktyka krwawień (w tym krwawień okołozabiegowych) w populacji dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda z zawężeniem do grupy chorych dla których istnieje duża niezaspokojona potrzeba medyczna. Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia Veyvondi® wskazano w Rodziale 1.2.

Analizując zbieżność populacji opisanej w ramach wnioskowanego trybu finansowania z grupą chorych, dla której oceniono efektywność kliniczną Veyvondi® w badaniach klinicznych, widoczne jest, że populacja włączona do badań dla wonikog alfa jest w dużym stopniu tożsama z populacją wskazaną we wniosku. W badaniach dla Veyvondi® uczestniczyli dorośli chorzy z ciężką postacią choroby von Willebranda, którzy w ramach długoterminowej profilaktyki krwawień stosowali uprzednio leczenie koncentratami zawierającymi czynnik VIII/VWF (badanie *Leebeek 2022* – kohorta wcześniejszej profilaktyki, badanie *Roberts 2025* – porównanie z wynikami dla tej samej grupy chorych stosujących uprzednio inne FVIII/VWF, dla których powodem zmiany leczenia było dążenie do większej kontroli krwawień), i dla których uzyskano istotną statystycznie i klinicznie różnicę wynikającą ze zmiany leczenia (po podaniu Veyvondi®). Zatem, należy przyjąć, iż zarówno pod względem wieku jak i stopnia ciężkości choroby populacja pacjentów dla której dostępne są wyniki dla Veyvondi® odzwierciedla grupę chorych, którzy zostaną objęci profilaktyką i leczeniem doraźnym krwawień w ramach wnioskowanego trybu refundacyjnego.

Schemat leczenia i sposób dawkowania dla każdego celu terapeutycznego przyjęty w badaniach jest spójny z tym opisanym w ChPL dla produktu leczniczego Veyvondi®. Okres obserwacji dla profilaktyki długoterminowej w badaniach dla Veyvondi® wynosi co najmniej 12 miesięcy (*Leebeek 2022*, *Roberts 2025*)

zatem należy stwierdzić, iż był wystarczający celem określenia skuteczności klinicznej leczenia w tej grupie chorych.

Punkty końcowe oceniane w badaniach dla Veyvondi® stanowią parametry pozwalające na obiektywną ocenę efektywności leczenia substytucyjnego, jak również ocenę wyników szczególnie istotnych z punktu widzenia celów terapeutycznych (np. zmniejszenie lub całkowite ustąpienie epizodów krwawień, w tym krwawień spontanicznych, skuteczność hemostatyczna itp.). Wybrane i oceniane w badaniach efekty zdrowotne spełniają kryteria definicji klinicznie istotnych punktów końcowych. Co więcej wybór punktów końcowych w badaniach dla Veyvondi® jest spójny z jedynymi istniejącymi rekomendacjami dotyczącymi projektowania badań klinicznych dla leczenia substytucyjnego w chorobie von Willebranda [55].

Mając na uwadze przedstawioną powyżej argumentację oraz fakt, iż dla leku zidentyfikowano badania pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzające wnioski z badań eksperymentalnych można uznać, iż uzyskane wyniki będą mieć duże odniesienie do populacji wnioskowanej. Należy zatem oczekiwać, że w przypadku wprowadzenia do finansowania Veyvondi® uzyskane efekty zdrowotne będą zbliżone do tych, obserwowanych w ramach przedstawionych badań.

12.4. Wiarygodność wewnętrzna

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych większość włączonych do analizy głównej badań klinicznych zarówno dla interwencji jak i komparatora to wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane próby kliniczne, które zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych ocenione zostały jako podtyp IID. Badania te oceniono bardzo wysoko (8/8pkt) w rekomendowanej przez wytyczne AOTMIT skali NICE, co świadczy o ich wysokiej jakości. Należy jednak podkreślić, że wnioski z prospektywnego badania bez właściwej grupy kontrolnej charakteryzują się niższą wiarygodnością od wniosków z badań z grupą referencyjną, niemniej jednak ze względu na rzadki charakter i specyfikę choroby taki schemat badawczy jest w pełni akceptowalny. Warto również wskazać, że wszystkie włączone do analizy badania spełniają wymagania stawiane przez EMA dotyczące projektowania badań klinicznych stanowiących podstawę rejestracji dla oceny skuteczności i bezpieczeństwa leczenia substytucyjnego w chorobie von Willebranda [5].

12.5. Dyskusja z opublikowanymi przeglądami

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie zidentyfikowano przeglądów systematycznych poświęconych ocenie skuteczności i bezpieczeństwa Veyvondi® w leczeniu i profilaktyce krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda.

13. Wnioski końcowe

Choroba von Willebranda jest rzadkim, wrodzonym zaburzeniem krzepnięcia krwi o charakterze przewlekłym i nieuleczalnym. U pacjentów z ciężkimi postaciami choroby konieczne jest prowadzenie długotrwałej profilaktyki substytucyjnej, mającej na celu zapobieganie nawracającym krwawieniom. Brak skutecznej profilaktyki wiąże się z wysokim ryzykiem wystąpienia powikłań, takich jak krwawienia do przewodu pokarmowego, stawów czy mięśni, które prowadzą do postępującej niepełnosprawności, pogorszenia jakości życia chorych. Choroba von Willebranda generuje istotne obciążenie zarówno dla systemu ochrony zdrowia, jak i dla pacjentów oraz ich rodzin, co podkreśla znaczenie zapewnienia skutecznej i bezpiecznej terapii profilaktycznej w tej populacji chorych [4].

Wonikog alfa (Veyvondi®) jest pierwszym i jedynym produktem leczniczym zawierającym w składzie wyłącznie rekombinowany czynnik von Willebranda, który umożliwia precyzyjne uzupełnianie niedoboru VWF bez jednoczesnego podawania FVIII. Jego stosowanie pozwala na lepszą kontrolę poziomu czynnika VIII, zmniejszając ryzyko jego przetładowania, a tym samym ryzyko związanych z tym powikłań zakrzepowo-zatorowych, które mogą występować przy stosowaniu koncentratów FVIII/VWF [4].

Dodatkowo, należy zwrócić uwagę na kwestię związaną z bezpieczeństwem. W przypadku preparatów osoczipochodnych, pomimo zastosowania wielowarstwowych procedur bezpieczeństwa podczas wytwarzania (selekcja dawców, testy serologiczne i molekularne, inaktywacja wirusów przez pasteryzację, nanofiltrację itp.), ryzyko przeniesienia patogenów pochodzenia ludzkiego — włączając wirusy takie jak HBV, HCV, HIV, a nawet potencjalnie priony lub nowe czynniki zakaźne — nie może być całkowicie wyeliminowane.

Wyniki przeprowadzonego przeglądu literatury wskazują, iż, produkt leczniczy Veyvondi® (wonikog alfa) stosowany w ramach profilaktyki krwawień w populacji dorosłych pacjentów jest istotnie statystycznie bardziej skuteczny w redukcji częstości krwawień w porównaniu z Haemate P. Wyższą numerycznie redukcję krwawień dzięki stosowaniu leku Veyvondi® w porównaniu z lekami osoczipochodnymi zaobserwowano już w badaniu klinicznym *Leebeek 2022*, przy czym niewystarczająca liczebność próby uniemożliwiła osiągnięcie istotności statystycznej pomiędzy porównywanymi grupami.

Wyniki zestawienia danych dla leczenia doraźnego krwawień pozwalają wnioskować, iż produkt leczniczy Veyvondi® cechuje się numerycznie lepszą skutecznością w zakresie opanowania krwawienia w porównaniu do Haemate P®. Podobnie zużycie produktów na epizod krwawienie było znacząco niższe niż w przypadku Haemate P®, co w dużym stopniu wynika z faktu, iż w badaniu dla wonikog alfa wskazano, iż dla większości krwawień wystarczające było podanie wyłącznie jednej dawki produktu celem ich opanowania. Przeprowadzona porównawcza ocena bezpieczeństwa obu terapii wskazuje, iż zarówno leczeniu Veyvondi® jak i Haemate P® towarzyszy wystąpienie zdarzeń niepożądanych, jednakże ze względu na odmienny sposób prezentacji danych (liczba infuzji z zdarzeniem, liczba chorych) porównanie jest utrudnione. Niemniej jednak dla obu porównywanych interwencji nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w czasie trwania obserwacji.

Wyniki zestawienia danych dla profilaktyki okołozabiegowej pozwalają wnioskować, iż produkt leczniczy Veyvondi® cechuje się zbliżoną skutecznością w zakresie opanowania krwawienia w porównaniu do Haemate P®. Analiza porównawcza w zakresie całkowitego zużycia produktów na zabieg pozwala stwierdzić, iż zużycie Veyvondi® było znacząco niższe niż Haemate P®. Przeprowadzona porównawcza ocena bezpieczeństwa wskazuje, że częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem wydaje się wyższa po stronie komparatora. Niemniej jednak sama częstość ciężkich zdarzeń niepożądanych jest

zblizona pomiędzy porównywanymi grupami. W obu przypadkach nie stwierdzono wystąpienia zgonów jak również przypadków pojawienia się inhibitora.

Dane pochodzące z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają, że stosowanie wonikog alfa umożliwia skuteczną profilaktykę krwawień zarówno w przypadku małych, jak i dużych zabiegów chirurgicznych u pacjentów z chorobą von Willebranda. Wyniki badań obserwacyjnych są spójne z danymi z badań klinicznych, wskazując, że terapia wonikog alfa charakteryzuje się korzystnym profilem bezpieczeństwa, bez zwiększonego ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych, w tym zdarzeń będących przedmiotem szczególnego zainteresowania, oraz rozwoju inhibitora.

Podsumowując, wprowadzenie finansowania produktu leczniczego Veyvondi® w ramach wskazanego Programu NLPH dla dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda umożliwi dostęp do skutecznej i bezpiecznej terapii pacjentom z populacji docelowej.

14. Piśmiennictwo

14.1. Metodyka, wnioski, ograniczenia i dyskusja

1. Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji: Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA, ang. *health technology assessment*), wersja 3.0., AOTMiT, Warszawa 2016, https://www.aotm.gov.pl/media/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf.
2. Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o zmianie ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych oraz niektórych innych ustaw, (Dz.U. 2023 poz.1938), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230001938>.
3. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, (Dz.U. 2023 poz. 2345), <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230002345>.
4. ██████████ Veyvondi® (wonikog alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda (ang. von Willebrand Disease, VWD) – analiza problemu decyzyjnego, Kraków 2025 (praca nieopublikowana)
5. Clinical investigation of human plasma-derived von Willebrand factor products - Scientific guideline, 2005, <https://www.ema.europa.eu/en/clinical-investigation-human-plasma-derived-von-willebrand-factor-products-scientific-guideline>
6. Narodowy Program Leczenia Chorych Na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028, <https://www.gov.pl/web/zdrowie/narodowy-program-leczenia-chorych-na-hemofilie-i-pokrewne-skazy-krwotoczne-na-lata-2024-2028>
7. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.5: <https://training.cochrane.org/handbook/current>. Cochrane, 2024.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, McGuinness LA, Stewart LA, Thomas J, Tricco AC, Welch VA, Whiting P, Moher D. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <https://www.prisma-statement.org/> (data dostępu 02.06.2025).
9. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, Cates CJ, Cheng HY, Corbett MS, Eldridge SM, Emberson JR, Hernán MA, Hopewell S, Hróbjartsson A, Junqueira DR, Jüni P, Kirkham JJ, Lasserson T, Li T, McAleenan A, Reeves BC, Shepperd S, Shrier I, Stewart LA, Tilling K, White IR, Whiting PF, Higgins JPT. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;366
10. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kris-tjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017 Sep 21; 358:j4008.
11. Quality assessment for Case series, Formularz NICE.
12. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized cross-over trials, Short version (CRIBSHEET), 18 March 2021. [20210318 RoB 2 cribsheet crossover trial.pdf - Google Drive](#) (data dostępu 25.10.2025).

14.2. Badania włączone dla Veyvondi®

14.2.1. Porównanie Veyvondi® względem Haemate P® w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

13. Roberts JC, Janbain M, Marden JR, Sundaresan S, Swallow E, Nieto N, Jones B, Caicedo J. Real-world treatment patterns and outcomes in people with von Willebrand disease treated prophylactically with recombinant von Willebrand factor in the United States. *Expert Rev Hematol.* 2025 Jul;18(7):547-560. doi: 10.1080/17474086.2025.2504956. Epub 2025 May 20. PMID: 40368895.

14.2.2. Veyvondi® w profilaktyce krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

14. Leebeek, F. W. G., Peyvandi, F., Escobar, M., Tiede, A., Castaman, G., Wang, M., Wynn, T., Baptista, J., Wang, Y., Zhang, J., Mellgard, B. and Ozen, G. Recombinant von Willebrand factor prophylaxis in patients with severe von Willebrand disease: phase 3 study results. *Blood.* 2022. 140(2)(89-98).
15. Ragni MV, Rothenberger SD, Feldman R, Nance D, Leavitt AD, Malec L, Kulkarni R, Sidonio R Jr, Kraut E, Lasky J, Pruthi R, Angelini D, Philipp C, Hwang N, Wheeler AP, Seaman C, Machin N, Xavier F, Meyer M, Bellissimo D, Humphreys G, Smith KJ, Merricks EP, Nichols TC, Ivanco D, Vehec D, Koerbel G, Althouse AD. Recombinant von Willebrand factor and tranexamic acid for heavy menstrual bleeding in patients with mild and moderate von Willebrand disease in the USA (VWDMin): a phase 3, open-label, randomised, crossover trial. *Lancet Haematol.* 2023 Aug;10(8):e612-e623. doi: 10.1016/S2352-3026(23)00119-9. Epub 2023 Jun 26. PMID: 37385272; PMCID: PMC10528809.

14.2.3. Veyvondi® w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

16. Gill, J. C., Castaman, G., Windyga, J., Kouides, P., Ragni, M., Leebeek, F. W. G., Obermann-Slupetzky, O., Chapman, M., Fritsch, S., Pavlova, B. G., Presch, I. and Ewenstein, B. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood.* 2015. 126(17)(2038-2046).

14.2.4. Veyvondi® w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z chorobą von Willebranda

17. Peyvandi, F. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery: Reply. *Journal of Thrombosis and Haemostasis.* 2019. 17(8)(1405-1406).

14.2.5. Badania obserwacyjne

18. Desprez, D., Drillaud, N., Flaujac, C., Volot, F., Pan - Petesch, B., Beurrier, P., ... & de Raucourt, E. (2021). Efficacy and safety of a recombinant von Willebrand factor treatment in patients with inherited von Willebrand disease requiring surgical procedures. *Haemophilia*, 27(2), 270-276.
19. Sun, S. X., Lowndes, S., Willock, R., Jones, C., & Brighton, S. (2023). Outcomes in patients with von Willebrand disease receiving recombinant von Willebrand factor on demand and in surgical Settings: chart review. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 29, 10760296231177294.

20. Machin N, Ragni MV. Recombinant vs plasma-derived von Willebrand factor to prevent postpartum hemorrhage in von Willebrand disease. *Blood Adv.* 2020 Jul 28;4(14):3234-3238. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002046. PMID: 32692849; PMCID: PMC7391151.
21. Laffan, M., Howitt, H., Jones, C., Brighton, S., Willock, R., Sanigorska, A. and Heard, O. Outcomes and Healthcare Resource Utilisation in Adults With von Willebrand Disease Receiving On-Demand Recombinant von Willebrand Factor in the United Kingdom. *European Journal of Haematology.* 2025. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.70032>
22. Laffan, M., Howitt, H., Jones, C., Brighton, S., Willock, R., Sanigorska, A. and Heard, O. Outcomes and Healthcare Resource Utilisation in Adults With von Willebrand Disease Treated With Recombinant von Willebrand Factor in Surgical Settings in the United Kingdom. *European Journal of Haematology.* 2025. <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.70033>.

14.2.6. Długoterminowa ocena efektywności Veyvondi® (wonikog alfa) w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

23. A Phase 3b, Prospective, Open-Label, Uncontrolled, Multicenter Study on Long Term Safety and Efficacy of rWVF in Pediatric and Adult Subjects With Severe von Willebrand Disease (VWD), Study No. SHP677-304, Clinical Study Report, 07 July 2025.

14.2.7. Poszerzona ocena bezpieczeństwa

24. Charakterystyka produktu leczniczego Veyvondi, https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_pl.pdf.
25. Plan zarządzania ryzykiem, https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/veyvondi-epar-risk-management-plan_en.pdf
26. EMA, European Medicines Agency [<https://www.ema.europa.eu/en/homepage>]
27. EudraVigilance [https://www.adrreports.eu/pl/search_subst.html#]
28. Food and Drug Administration [<https://www.fda.gov/>]
29. Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych [<https://www.gov.pl/web/urpl>]
30. WHO Uppsala Monitoring Centre [<https://who-umc.org/>]
31. Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Produktów Ochrony Zdrowia (MHRA): [<https://www.gov.uk/government/organisations/medicines-and-healthcare-products-regulatory-agency>]
32. <https://www.vigiaccess.org/>
33. Sinclair SM, Ba Y, Badejo K. Safety of Recombinant von Willebrand Factor in the Treatment of von Willebrand Disease: Real-World Data from an EU Post-Authorization Safety Study. *J Blood Med.* 2025 Oct 2;16:457-467. doi: 10.2147/JBM.S512634. PMID: 41059384; PMCID: PMC12499246.

14.3. Badania włączone dla Haemate P®

14.3.1. Haemate P® w leczeniu doraźnym krwawień u pacjentów z chorobą von Willebranda

34. Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, Mueller-Velten G, Schwartz BA; Humate-P Study Group. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCO) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia*. 2003 Nov;9(6):688-95. doi: 10.1046/j.1351-8216.2003.00816.x. PMID: 14750934.

14.3.2. Haemate P® w profilaktyce okołozabiegowej u pacjentów z chorobą von Willebranda

35. Thompson AR, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA; Humate-P Study Group. Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). *Haemophilia*. 2004 Jan;10(1):42-51. doi: 10.1046/j.1351-8216.2003.00809.x. PMID: 14962219.
36. Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM; HAEMATE P Surgical Study Group. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost*. 2007 Jul;5(7):1420-30. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02588.x. Epub 2007 Apr 16. PMID: 17439628.
37. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, Manco-Johnson M. von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2011 Nov;17(6):895-905. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02534.x. Epub 2011 Apr 27. PMID: 21535320.
38. Mannucci MP, Kyrle PA, Schulman S, Di Paola J, Schneppenheim R, Cox Gill J. Prophylactic efficacy and pharmacokinetically guided dosing of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate in adults and children with von Willebrand's disease undergoing elective surgery: a pooled and comparative analysis of data from USA and European Union clinical trials. *Blood Transfus*. 2013 Oct;11(4):533-40. doi: 10.2450/2013.0254-12. Epub 2013 Apr 17. PMID: 23736911; PMCID: PMC3827397.

14.4. Publikacje wyłączone z analizy głównej dla interwencji

39. Castaman, G., Coppola, A., Zanon, E., Boeri, E., Musso, M., Siragusa, S., Federici, A. B., Mancuso, G., Barillari, G., Biasoli, C., Feola, G., Franchini, M., Moratelli, S., Gamba, G., Schinco, P., Valdre, L., Dragani, A., Mazzucconi, G., Tagliaferri, A. and Morfini, M. Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: Results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2013. **(n. interwencja)**
40. Anonymous. Prospective, Randomized, Crossover Trial Comparing Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) vs. Tranexamic Acid (TA) to Minimize Menorrhagia in Women With Von Willebrand Disease: The VWD Minimize Study. *clinicaltrials.gov*. 2015. 05 **(n. punkty końcowe -brak wyników)**
41. Anonymous. Estimating Risk of Selected Adverse Events in Patients With Von Willebrand Disease Treated With VEYVONDI (Voniceg Alfa; Recombinant Von Willebrand Factor). *clinicaltrials.gov*. 2022. 02 **(n. punkty końcowe -brak wyników)**
42. Bauer, A., Ploder, B., Li, Z., Mellgard, B., Friberg-Hietala, S. and Wolfsegger, M. Population pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant von Willebrand factor. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020. 4(SUPPL 1)(776-777. **(n. punkty końcowe)**

43. Castaman, G., Ploder, B., Ewenstein, B., Ozen, G. and Mellgard, B. Evaluation of laboratory safety data from patients with severe von Willebrand disease (VWD) in association with infusion of recombinant von Willebrand factor (VWF) in a phase 3, multicenter, open-label study. *Haemophilia*. 2019. 25(Supplement 1)(93-94. **(n. punkty końcowe)**
44. Genre Volot, F., Callegarin, A. and De Maistre, E. Recombinant von Willebrand factor (rVWF) in patients with von Willebrand disease (VWD) undergoing elective or emergency surgery in real world setting-the dijon university hospital experience from march 2019 to january 2020. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020. 4(SUPPL 1)(787-788. **(n. punkty końcowe)**
45. Mannucci, P. M., Kempton, C., Millar, C., Romond, E., Shapiro, A., Birschmann, I., Ragni, M. V., Gill, J. C., Yee, T. T., Klamroth, R., Wong, W. Y., Chapman, M., Engl, W., Turecek, P. L., Suiter, T. M. and Ewenstein, B. M. Pharmacokinetics and safety of a novel recombinant human von Willebrand factor manufactured with a plasma-free method: A prospective clinical trial. *Blood*. 2013. 122(5)(648-657. **(n. punkty końcowe)**
46. Ragni, M., Castaman, G., Gill, J. C., Kouides, P., Chapman, M., Sytkowski, A., Obermann-Slupetzky, O., Presch, I., Fritsch, S. and Ewenstein, B. Recombinant von willebrand factor kinetics and ultralarge multimer content in severe von willebrand disease patients. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016. 1)(151. **(n. punkty końcowe)**
47. Castaman, G. and Linari, S. Vonicog alfa for the treatment of von Willebrand disease. *Expert Opinion on Orphan Drugs*. 2016. 4(5)(549-554. **(n. typ badania – przegląd niesystematyczny)**
48. Hancock, J. M. and Escobar, M. A. An evaluation of von Willebrand factor (recombinant) therapy for adult patients living with severe type 3 von Willebrand disease. *Expert Review of Hematology*. 2023. 16(3)(157-161. **(n. typ badania – przegląd niesystematyczny)**
49. Husseinazadeh, H. D. and Haberichter, S. Evidence-Based Minireview: Perioperative management of the VWD patient at elevated thrombotic risk. *Hematology (United States)*. 2019. 2019(1)(601-603. **(n. typ badania – mini przegląd)**
50. Peyvandi, F. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery: Reply. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019. 17(8)(1405-1406. **(n. typ badania – reply)**
51. Peyvandi, F., Kouides, P., Turecek, P. L., Dow, E. and Berntorp, E. Evolution of replacement therapy for von Willebrand disease: From plasma fraction to recombinant von Willebrand factor. *Blood Reviews*. 2019. 38(no pagination)(<https://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2019.04.001>). **(n. typ badania – opracowanie wtórne)**
52. Tran, T., Arnall, J., Moore, D. C., Ward, L., Palkimas, S. and Man, L. Vonicog alfa for the management of von Willebrand disease: a comprehensive review and single-center experience. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020. 49(3)(431-440. **(n. typ badania – case reports)**
53. Desprez, D., Drillaud, N., Flaujac, C., Volot, F., Pan-Petes, B., Beurrier, P., Cussac, V., Feugeas, O., Pailler, Y., Callegarin, A., Trossaert, M. and De Raucourt, E. Efficacy and safety of a recombinant von Willebrand factor treatment in patients with inherited von Willebrand disease requiring surgical procedures: A French multicentre retrospective study. *Haemophilia*. 2021. 27(SUPPL 2)(142., <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14236> **(streszczenie konferencyjne - brak nowych danych)**
54. Gill, J., Castaman, G., Windyga, J., Kouides, P., Ragni, M., Leebeek, F., Obermann-Slupetzky, O., Chapman, M., Fritsch, S., Pavlova, B. G., Presch, I. and Ewenstein, B. Safety, efficacy and pharmacokinetics of a recombinant von willebrand factor in patients with severe von willebrand disease: A prospective clinical trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2015. 2)(127., <https://dx.doi.org/10.1111/jth.12993> **(streszczenie konferencyjne - brak nowych danych)**
55. Gill, J. C., Mannucci, P. M., Ragni, M. V., Castaman, G., Peyvandi, F., Ploder, B., Novack, A., Chen, P., Sytkowski, A. and Ewenstein, B. Recombinant von willebrand factor administration: Dosing considerations and rapid stabilization of endogenous plasma FVIII levels in patients with severe von willebrand disease. *Blood*. Conference: 59th Annual

Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2017. 130(Supplement 1), **(streszczenie konferencyjne - brak nowych danych)**

56. Horvais, V., Beurrier, P., Cussac, V., Pan-Petes, B., Schirr-Bonnans, S., Rose, J., Bayart, S., Ternisien, C., Fouassier, M., Sigaud, M., Babuty, A., Drillaud, N., Guillet, B. and Trossaert, M. Key Drivers of Coagulation Factor Use in Von Willebrand Disease During Hospitalization: An Overview of the French BERHLINGO Cohort. Clinical Drug Investigation. 2024. 44(1)(35-49., <https://dx.doi.org/10.1007/s40261-023-01323-1>. **(streszczenie konferencyjne)**
57. Laffan, M., Dass, N., Willock, R., Sanigorska, A., Jones, C., Brighton, S. and Howitt, H. Recombinant Von Willebrand Factor Treatment Outcomes in Adults with Von Willebrand Disease in the UK: An Interim Analysis. Haemophilia. 2023. 29(Supplement 1)(147-148., <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14715>. **(streszczenie konferencyjne, sprzed daty publikacji pełnego tekstu)**
58. Leebeek, F., Chapman, M., Ploder, B., Sytkowski, A., Novack, A. and Ewenstein, B. Treatment of gastrointestinal bleeding episodes with recombinant von Willebrand factor (RVWF) in patients with severe von Willebrand disease (VWD): Sub-analysis from pivotal phase III on-demand study. Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis. 2017. 1(Supplement 1)(880-881., <https://dx.doi.org/10.1002/rth.212012>. **(streszczenie konferencyjne - analiza post hoc)**
59. Leebeek, F. W., Kavakli, K., Genre-Volot, F., Peyvandi, F., Miesbach, W., Shapiro, A., Timofeeva, M., Martell, L., Abrol, S., Ozen, G. and Mellgard, B. Efficacy and safety of prophylaxis with recombinant von willebrand factor (VWF) in severe von Willebrand disease (VWD): Design of a prospective, phase 3, open-label, international multicenter study. Haemophilia. 2019. 25(Supplement 1)(90., <https://dx.doi.org/10.1111/hae.13666> **(streszczenie konferencyjne- brak wyników)**
60. Leebeek, F. W. G., Castaman, G., Marier, J. F., Ozen, G., Bhattacharya, I., Zhang, J., Wang, S. and Wang, Y. Exposure-Response Relationship between VWF/FVIII Activity and Spontaneous Bleeding Events Following Recombinant VWF Prophylaxis in Severe VWD. TH Open. 2024. 8(2)(E243-E251., <https://dx.doi.org/10.1055/s-0044-1787815>. **(streszczenie konferencyjne- analiza w podgrupach)**
61. Leebeek, F. W. G., Peyvandi, F., Escobar, M., Tiede, A., Castaman, G., Gu, J., Mellgard, B., Ewenstein, B. and Ozen, G. Prophylaxis with Recombinant Von Willebrand Factor in Patients with Severe Von Willebrand Disease: Phase 3 Trial Results. American Journal of Hematology. 2023. 98(Supplement 1)(E62-E63., <https://dx.doi.org/10.1002/ajh.26841>. **(streszczenie konferencyjne- analiza post hoc)**
62. Leebeek, F. W. G., Peyvandi, F., Tiede, A., Castaman, G., Escobar, M., Wang, M., Zulfikar, B., Susen, S., Miesbach, W., Wang, S., Wang, Y., Zhang, J. and Ozen, G. Prophylaxis with recombinant von Willebrand factor in patients with type 3 von Willebrand disease: Results of a post hoc analysis from a phase 3 trial. European Journal of Haematology. 2023. 111(1)(29-40., <https://dx.doi.org/10.1111/ejh.13949>. **(streszczenie konferencyjne- analiza post hoc)**
63. Machin, N. and Ragni, M. V. Recombinant VWF for delivery in women with von willebrand disease. Blood. Conference: 60th Annual Meeting of the American Society of Hematology, ASH. 2018. 132(Suppl. 1)<https://dx.doi.org/10.1182/blood-2018-99-111536>, **(streszczenie konferencyjne, sprzed daty publikacji pełnego tekstu)**
64. Machin, N. C., Brooks, M. M., Vehec, D., Ivanco, D., Lawryk, B., Seaman, C. D., Xavier, F., Shiva, S., Verdoni, A. and Ragni, M. V. Impact of Tranexamic Acid Administration on Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease Receiving Recombinant VWF at Delivery: The VWD-Woman Trial. Ssrn. 2025. 14(<https://dx.doi.org/10.2139/ssrn.5136152> **(streszczenie konferencyjne)**
65. Machin, N. C., Vehec, D., Ivanco, D. E., Lawryk, B., Brooks, M. and Ragni, M. V. Impact of Tranexamic Acid Administration on Postpartum Hemorrhage in Women with Von Willebrand Disease Receiving Recombinant VWF at Delivery: The VWD Woman Trial. Blood. 2024. 144(Supplement 1)(2598., <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-194490>. **(streszczenie konferencyjne)**

66. Peyvandi, F., Mamaev, A., Wang, J., Von Auer, C. A. M., Stasyshyn, O., Timofeeva, M., Curry, N., Cid, A. R., Yee, T. T., Kavakli, K., Ploder, B. and Sytkowski, A. Safety and efficacy of recombinant von Willebrand factor (rVWF) in patients with severe von Willebrand disease (VWD) undergoing major and minor elective surgical procedures: A prospective clinical trial. *Hamostaseologie*. 2018. 38(Supplement 1)(A6-A7., <https://dx.doi.org/10.1055/s00034925>. **(streszczenie konferencyjne)**
67. Ragni, M. V., Rothenberger, S., Feldman, R., Nance, D., Leavitt, A. D., Malec, L., Sidonio, R. F., Kraut, E. H., Lasky, J. L., Philipp, C. S., Angelini, D. E., Pruthi, R. K., Hwang, N., Wheeler, A. P., Kulkarni, R., Seaman, C. D., Xavier, F., Machin, N. C., Meyer, M., Bellissimo, D., Smith, K. J., Merricks, E. P., Nichols, T. C., Ivanco, D., Vehec, D., Koerbel, G. and Althouse, A. D. Multicenter, Randomized Crossover Trial Comparing Recombinant Von Willebrand Factor and Tranexamic Acid for Heavy Menstrual Bleeding in Von Willebrand Disease. *Blood*. 2022. 140(Supplement 1)(1413-1415., <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2022-156921>. **(streszczenie konferencyjne sprzed daty publikacji pełnego tekstu)**
68. Ragni, M. V., Seaman, C. D., Gilligan, D., Philipp, C. S., Neff, A. T., Sidonio, R. F., Kuriakose, P., Wang, T. F., Malec, L. M., Pruthi, R. K., Majerus, E., Rodgers, G. M., Nance, D., Hwang, N., Konkle, B. A., Leavitt, A. D., Lasky, J., Wheeler, A. P., Kulkarni, R., Singleton, T., Ivanco, D., Youm, E., Koerbel, G., Rothenberger, S. and Rubio, D. M. Von Willebrand Disease Minimize Menorrhagia (VWDMin) Trial. *Blood*. 2019. 134(Supplement 1)(1130., <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2019-124234>**(streszczenie konferencyjne sprzed daty publikacji pełnego tekstu)**
69. Roberts, J., Escobar, M., Acharya, S., Hwang, N., Wang, M., Hale, S., Asghar, S. and Kouides, P. Gastrointestinal bleeding in patients with von Willebrand disease: Treatments and outcomes. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. Conference. 2021. 5(SUPPL 1) <https://dx.doi.org/10.1002/rth2.12554>, **(streszczenie konferencyjne)**
70. Roberts, J., Janbain, M., Marden, J., Sundaresan, S., Hale, S. and Caicedo, J. Evaluation of Real-World Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Von Willebrand Disease Treated Prophylactically with recombinant Von Willebrand Factor in the United States: Interim Analysis. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2023. Conference: ISTH 2023 Congress. Montreal Canada. 7(Supplement 2) (no pagination) (<https://dx.doi.org/10.1016/j.rpth.2023.101271>. **(streszczenie konferencyjne)**
71. Roberts, J. C., Escobar, M., Acharya, S., Hwang, N. X., Wang, M., Hale, S. A., Oladapo, A., Asghar, S. and Kouides, P. A. Retrospective chart review of gastrointestinal bleeding in patients with von Willebrand disease: Study design and initial demographic results. *Research and Practice in Thrombosis and Haemostasis*. 2020. 4(SUPPL 1)(786., <https://dx.doi.org/10.1002/rth2.12393> **(streszczenie konferencyjne)**
72. Sidonio, R. F., Weyand, A. C., Chrisentery-Singleton, T., Chandler, M., Fedor, C., Driscoll-Shempp, P., Kirby, M. and Caicedo, J. Continuous Prophylaxis with Recombinant Von Willebrand Factor in People with Clinically Severe Congenital Types 1 and 2 Von Willebrand Disease in a Real-World Setting: Interim Analysis of Athn 9, a Natural History Study for People with Severe VWD. *Blood*. 2024. 144(Supplement 1)(2594., <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-200261> **(streszczenie konferencyjne)**
73. Sidonio, R. F., Weyand, A. C., Chrisentery-Singleton, T., Chandler, M., Momoh, H., Driscoll-Shempp, P., Jones, B., Nieto, N. and Caicedo, J. Real-World Use of Recombinant Von Willebrand Factor in People with Clinically Severe Congenital Von Willebrand Disease: Interim Analysis of Athn 9: A Natural History Study for People with Severe VWD. *Blood*. 2023. 142(Supplement 1)(2613., <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2023-174729>. **(streszczenie konferencyjne)**
74. Sun, S. X., Lowndes, S., Willock, R., Jones, C. and Brighton, S. Real-World Treatment Outcomes in Patients with Von Willebrand Disease Who Received Recombinant Von Willebrand Factor (Rwvf) on Demand: Results from a European Retrospective Chart Review. *Haemophilia*. 2023. 29(Supplement 1)(150-151., <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14715>. **(streszczenie konferencyjne)**

75. Swallow, E., Marden, J. R., Billmyer, E., Yim, E. and Sun, S. X. Burden of Illness and Treatment Patterns Among Patients With von Willebrand Disease in US Clinical Practice. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2023. 29(no pagination)<https://dx.doi.org/10.1177/10760296231177023>, **(streszczenie konferencyjne)**
76. Weyand, A. C., Sholzberg, M., Lai, J. S., Kim, B., Rosenthal, A., Robertson, S. M., Patou, G. and Sidonio, R. F. Disparities in Real-World Treatment Patterns Among Patients with Von Willebrand Disease in a Large US Population-Based Dataset. *Blood*. 2024. 144(Supplement 1)(3978., <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2024-206567>. **(streszczenie konferencyjne)**
77. Wimmer, J., Sattler, L., Herb, A., Gerout, A. C., Feugeas, O. and Desprez, D. Strasbourg Experience with the Use of Vonicog Alfa to Prevent the Risk of Bleeding in Congenital or Acquired Von Willebrand Disease. *Haemophilia*. 2023. 29(Supplement 1)(152., <https://dx.doi.org/10.1111/hae.14715>. **(streszczenie konferencyjne)**
78. Windyga, J., Castaman, G., Ozen, G., Ploder, B. and Truong Berthoz, F. Management of menorrhagia in a phase 3, post-hoc, open-label study of recombinant von Willebrand factor (RVWF) in patients with severe von Willebrand disease (VWD). *Haemophilia*. 2020. 26(Supplement 2)(138., <https://dx.doi.org/10.1111/hae.13911>. **(streszczenie konferencyjne)**
79. Windyga, J., Chojnowski, K., Pasi, J., Ploder, B., Mital, A., Truong Berthoz, F., Ewenstein, B. and Mellgard, B. Analysis of joint bleeding events from a phase 3, multicenter, open-label study of on-demand recombinant von Willebrand factor (VWF) treatment in patients with severe von Willebrand disease (VWD). *Haemophilia*. 2019. 25(Supplement 1)(112-113., <https://dx.doi.org/10.1111/hae.13666>. **(streszczenie konferencyjne)**

14.5. Publikacje wyłączone z analizy głównej dla Haemate P®

1. Auerswald G, Bade A, Haubold K, Overberg D, Masurat S, Moorthi C. No inhibitor development after continuous infusion of factor concentrates in subjects with bleeding disorders undergoing surgery: a prospective study. *Haemophilia*. 2013 May;19(3):438-44. doi: 10.1111/hae.12075. Epub 2012 Dec 20. PMID: 23279056. **(n. populacja)**
2. Federici, A. B., Badiee, Z., Baghaipour, M. R., Castaman, G., Eshghi, P., Goudemand, J., ... & Eikenboom, J. C. (2018). Prospective Observation on the Use of Von Willebrand Factor (VWF) Concentrates in a Large Cohort of Type 3 Von Willebrand Disease (VWD): Interim (18-months) Analyses on 149 Cases Enrolled into the 3Winters-Ips Project. *Blood*, 132, 2464. **(n. interwencja)**
3. Federici AB, Bucciarelli P, Castaman G, Baronciani L, Canciani MT, Mazzucconi MG, Morfini M, Rocino A, Schiavoni M, Olioecchio E, Iorio A, Mannucci PM. Management of inherited von Willebrand disease in Italy: results from the retrospective study on 1234 patients. *Semin Thromb Hemost*. 2011 Jul;37(5):511-21. doi: 10.1055/s-0031-1281037. Epub 2011 Nov 18. PMID: 22102194. **(n. interwencja)**
4. Bahoush, G. R., Tabibian, S., Baghaipour, M. R., Ala, F., Jazebi, M., Dorgalaleh, A., Hantooshzadeh, R. and Baghaipour, N., Inhibitor development in patients with type 3 von Willebrand disease, a comprehensive study on a large number of iranian patients, 2020 **(n. interwencja)**
5. Berntorp, Erik, and Inga Marie Nilsson. "Use of a high-purity factor VIII concentrate (Hemate P) in von Willebrand's disease." *Vox sanguinis* 56, no. 4 (1989): 212-217. **(n. punkty końcowe)**
6. Gonzalez-Diaz, B. E., et al. "PSY24 COST-EFFECTIVENESS OF HAEMATE P® PROPHYLACTIC TREATMENT FOR BLEEDING EPISODES IN PATIENTS WITH SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE." *Value in Health* 13.3 (2010): A209-A210. **(n. punkty końcowe)**
7. Krause, M., Varvenne, M., Zotz, R. B., Niekrens, C., Scholz, U., Gerhardt, A., ... & Auerswald, G. (2011, July). First results of a long-term pharmacovigilance with plasma derived von-Willebrand-factor/Factor VIII concentrate. In *JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS* (Vol. 9, pp. 449-449). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL. **(n. punkty końcowe)**

8. Krause, M., Prondzinski, V. D. M., Halimeh, S., Wermes, C., Kemkes-Matthes, B., Gutowski-Eckel, Z., & Auerswald, G. (2013, July). Haemate (R) P for the treatment of vWD and haemophilia A: new results of a pharmacovigilance project. In *JOURNAL OF THROMBOSIS AND HAEMOSTASIS* (Vol. 11, pp. 800-800). 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA: WILEY-BLACKWELL **(n. punkty końcowe)**
9. Lubetsky, A., Schulman, S., Varon, D., Martinowitz, U., Kenet, G., Gitel, S., & Inbal, A. (1999). Safety and efficacy of continuous infusion of a combined factor VIII–von Willebrand factor (vWF) concentrate (Haemate-P™) in patients with von Willebrand disease. *Thrombosis and haemostasis*, 81(02), 229-233.v. **(n. punkty końcowe)**
10. Megias-Vericat, J. E., Escolar, G., Wilson, M. R., Mendez, P., McDade, C. L., Barrientos, L. V., ... & Yan, S. (2025). Cost-effectiveness and cost-utility analysis of Haemate-P versus other von Willebrand disease treatments in Spain. *Journal of Medical Economics*, 28(1), 436-445 **(n. punkty końcowe)**
11. Schinco, P., Cultrera, D., Valeri, F., Borchellini, A., Mantuano, M., Gorla, F., ... & Teruzzi, C. (2014). Cost–consequence analysis of long-term prophylaxis in the treatment of von Willebrand disease in the Italian context. *ClinicoEconomics and Outcomes Research*, 17-25. **(n. punkty końcowe)**
12. Waldron, C., Ito, S., Wang, D., Allen, C., Viswanathan, G., Bona, R. D., ... & Goshua, G. (2023). Cost-effectiveness of long-term prophylaxis with plasma-derived vs. recombinant von Willebrand factor in severe Von Willebrand Disease. *Blood*, 142, 3698. **(n. punkty końcowe)**
13. Waldron, C., Ito, S., Wang, D., Allen, C., Viswanathan, G., Bona, R. D., ... & Goshua, G. (2024). Cost-effectiveness of prophylaxis with recombinant vs plasma-derived VWF in severe von Willebrand disease in the United States. *Blood*, 143(22), 2332-2335. **(n. punkty końcowe)**
14. Wilson, M. R., Mendez, P., McDade, C. L., Vidal Barrientos, L., Megías-Vericat, J. E., Escolar, G., ... & Yan, S. (2025). Budget impact analysis of Haemate-P as long-term prophylaxis and on-demand therapy for von Willebrand disease in Spain. *Journal of Medical Economics*, 28(1), 1183-1190. **(n. punkty końcowe)**
15. Bal, S., Riaz, M. K., Peters, D., Palascak, J., & Girnius, S. (2017, June). Retrospective Review of Four Days of von Willebrand's Factor as Surgical Prophylaxis in von Willebrand's Disease. In *Haematologica* (Vol. 102, pp. 401-402). VIA GIUSEPPE BELLI 4, 27100 PAVIA, ITALY: FERRATA STORTI FOUNDATION. **(n. typ badania)**
16. Berntorp, E. (2006). Prophylaxis and treatment of bleeding complications in von Willebrand disease type 3. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 32(6), 621–625. <https://doi.org/10.1055/s-2006-949667>. **(n. typ badania)**
17. Berntorp, E. (2009). Haemate P/Humate-P: a systematic review. *Thrombosis research*, 124, S11-S14. **(n. typ badania)**
18. Berntorp, E., Archey, W., Auerswald, G., Federici, A. B., Franchini, M., Knaub, S., ... & Hoots, K. (2008). A systematic overview of the first pasteurised VWF/FVIII medicinal product, Haemate® P/Humate®-P: History and clinical performance. *European Journal of Haematology*, 80, 3-35. **(n. typ badania)**
19. Castaman, G., Coppola, A., Zanon, E., Boeri, E., Musso, M., Siragusa, S., ... & Morfini, M. (2013). Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease. *Haemophilia*, 19(1), 82-8. **(n. typ badania)**
20. Dobrkovska, Krzensk, & Chediak. (1998). Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P® in von Willebrand disease. *Haemophilia*, 4(S3), 33-39. **(n. typ badania)**
21. Ettingshausen, C. E., Lassila, R., Escolar, G., Male, C., Schirner, K., Heyder, L., & Berntorp, E. (2025). Plasma-Derived von Willebrand Factor/Factor VIII Concentrate (Haemate P) in von Willebrand Disease: A Systematic Review and Pharmacovigilance Update. *Haemophilia*, 31(2), 247-26. **(n. typ badania)**
22. Federici, A. B., Castaman, G., Franchini, M., Morfini, M., Zanon, E., Coppola, A., ... & Mannucci, P. M. (2007). Clinical use of Haemate (R) P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. *haematologica*, 92(7), 944-951. **(n. typ badania)**

23. Federici, Sacco, Stabile, Carpenedo, Zingaro, & Mannucci. (2000). Optimising local therapy during oral surgery in patients with von Willebrand disease: effective results from a retrospective analysis of 63 cases. *Haemophilia*, 6(2), 71-77. **(n. typ badania)**
24. Franchini, M., Rossetti, G., Tagliaferri, A., Pattacini, C., Pozzoli, D., Lippi, G., ... & Gandini, G. (2003). Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand's factor concentrate (Haemate-P) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. *haematologica*, 88(11), 1279-1283. **(n. typ badania)**
25. Gill, J. C., & Mannucci, P. M. (2014). Thromboembolic incidence with transiently elevated levels of coagulation factors in patients with von Willebrand disease treated with VWF: FVIII concentrate during surgery. *Haemophilia: the official journal of the World Federation of Hemophilia*, 20(6), e404-e406. **(n. typ badania)**
26. Hazendonk, H. C. A. M., Heijdra, J. M., de Jager, N. C. B., Veerman, H. C., Boender, J., van Moort, I., ... & "OPTI-CLOT" and "WIN" study group. (2018). Analysis of current perioperative management with Haemate® P/Humate P® in von Willebrand disease: identifying the need for personalized treatment. *Haemophilia*, 24(3), 460-470. **(n. typ badania)**
27. Kouides, P., Wawra - Hehenberger, K., Sajan, A., Mead, H., & Simon, T. (2017). Safety of a pasteurized plasma - derived factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data. *Transfusion*, 57(10), 2390-2403. **(n. typ badania)**
28. Lethagen, S. (2006). Clinical experience of prophylactic treatment in von Willebrand disease. *Thrombosis research*, 118, S9-S1. **(n. typ badania)**
29. Lillicrap, D., Poon, M. C., Walker, I., Xie, F., Schwartz, B. A., & Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada. (2002). Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. *Thrombosis and haemostasis*, 87(02), 224-230. *inical experience of prophylactic treatment in von Willebrand disease. Thrombosis research*, 118, S9-S11. **(n. typ badania)**
30. Machin, N., & Ragni, M. V. (2020). Recombinant vs plasma-derived von Willebrand factor to prevent postpartum hemorrhage in von Willebrand disease. *Blood Advances*, 4(14), 3234-3238. **(n. typ badania)**
31. Miesbach, W., Krekeler, S., Wolf, Z., & Seifried, E. (2015). Clinical use of Haemate® P in von Willebrand disease: a 25-year retrospective observational study. *Thrombosis Research*, 135(3), 479-484. **(n. typ badania)**
32. Sumner, M., & Williams, J. (2004). Type 3 von Willebrand disease: assessment of complications and approaches to treatment—results of a patient and hemophilia treatment center survey in the United States. *Haemophilia*, 10(4), 360-366. **(n. typ badania)**

14.6. Publikacje dla których nie pozyskano dostępu

33. Foster PA. A perspective on the use of FVIII concentrates and cryoprecipitate prophylactically in surgery or therapeutically in severe bleeds in patients with von Willebrand disease unresponsive to DDAVP: results of an international survey. On behalf of the Subcommittee on von Willebrand Factor of the Scientific and Standardization Committee of the ISTH. *Thromb Haemost.* 1995 Nov;74(5):1370-8. PMID: 8607125.
34. Varvenne, M., Zotz, R., Niekrens, C., Scholz, U., Gerhardt, A., Kemkes-Matthes, B., Krammer-Steiner, B., Joch, C., Zacharias, C. and Auerswald, G. First results of a long-term pharmacovigilance with Haemate P, 2011, Thieme E-Journals - Hämostaseologie / Abstract .
35. Miesbach, W., Haferland, I., Krekeler, S. and Alesci, S., Retrospective analysis of the clinical efficacy and safety of Humate-P in patients with an observation period longer than 5 years, 2010

15. Spis tabel, rysunków i wykresów

Spis tabel

Tabela 1. Kryteria włączenia i wykluczenia badań z przeglądu systematycznego – schemat PICOS	16
Tabela 2. Zestawienie badań odnalezione w rejestrach badań klinicznych (data wyszukiwania: 23.10.2025 r)	20
Tabela 3. Wcześniejsze leczenie chorych włączonych do analizy (<i>Roberts 2025</i>)	31
Tabela 4. Krwawienia (<i>Roberts 2025</i>)	31
Tabela 5. Zużycie produktu (<i>Roberts 2025</i>)	33
Tabela 6. Bezpieczeństwo (<i>Roberts 2025</i>)	34
Tabela 7. Krótka charakterystyka badań (<i>Gill 2015, Peyvandi 2019, Leebeek 2022, Ragini 2023</i>)	36
Tabela 8. Krwawienia (<i>Leebeek 2022</i>)	37
Tabela 9. Zużycie rVWF w okresie 12 miesięcy (<i>Leebeek 2022</i>)	39
Tabela 10. Bezpieczeństwo (<i>Leebeek 2022</i>)	41
Tabela 11. Immunogenność (<i>Leebeek 2022</i>)	43
Tabela 12. Skuteczność hemostatyczna (<i>Peyvandi 2019</i>)	44
Tabela 13. Ogólna skuteczność hemostatyczna dobra lub doskonała* - dane w podgrupach (<i>Peyvandi 2019</i>)	44
Tabela 14. Śródoperacyjna utrata krwi (<i>Peyvandi 2019</i>)	44
Tabela 15. Zużycie rVWF/ rFVIII (<i>Peyvandi 2019</i>)	45
Tabela 16. Zużycie rVWF – dane w podgrupach (<i>Peyvandi 2019</i>)	47
Tabela 17. Bezpieczeństwo (<i>Peyvandi 2019</i>)	48
Tabela 18. Immunogenność (<i>Peyvandi 2019</i>)	49
Tabela 19. Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra – ogółem (<i>Gill 2015</i>)	49
Tabela 20. Skuteczność hemostatyczna doskonała lub dobra* - dane w podgrupach (<i>Gill 2015</i>)	50
Tabela 21. Zużycie rVWF/rFVIII (<i>Gill 2015</i>)	51
Tabela 22. Zużycie rVWF/rFVIII – dane w podgrupach (<i>Gill 2015</i>)	51
Tabela 23. Bezpieczeństwo (<i>Gill 2015</i>)	52
Tabela 24. Immunogenność (<i>Gill 2015</i>)	53
Tabela 25. Krótka charakterystyka badań (<i>Gill 2003, Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011</i>)	54
Tabela 26. Skuteczność hemostatyczna -ogółem (<i>Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011</i>)	56
Tabela 27. Krwawienia (<i>Gill 2011</i>)	56
Tabela 28. Skrócenie czasu krwawienia (<i>Lethagen 2007</i>)	57
Tabela 29. Utrata krwi (<i>Gill 2011</i>)	57
Tabela 30. Konieczność podania koncentratu krwinek czerwonych® (<i>Lethagen 2007, Gill 2011</i>)	58
Tabela 31. Zużycie Humate P® (<i>Thompson 2004</i>)	58

Tabela 32. Zużycie Humate P® na infuzję - w zależności od rodzaju zabiegu (<i>Thompson 2004</i>)	59
Tabela 33. Zużycie Humate P® na infuzję - w zależności od rodzaju zabiegu (<i>Lethagen 2007</i>)	60
Tabela 34. Zużycie Humate P® na infuzję - w zależności od rodzaju zabiegu (<i>Gill 2011</i>)	61
Tabela 35. Bezpieczeństwo (<i>Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011</i>)	63
Tabela 36. Immunogenność (<i>Lethagen 2007</i>)	66
Tabela 37. Skuteczność hemostatyczna– ogółem (<i>Gill 2003</i>)	66
Tabela 38. Zużycie Humate P® ogółem (<i>Gill 2003</i>)	67
Tabela 39. Zużycie Humate P® - w zależności od nasilenia krwawienia (<i>Gill 2003</i>)	67
Tabela 40. Bezpieczeństwo (<i>Gill 2003</i>)	69
Tabela 41. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® - profilaktyka okołozabiegowa	72
Tabela 42. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® - profilaktyka okołozabiegowa	75
Tabela 43. Ocena heterogeniczności metodologicznej oraz klinicznej badań dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® - leczenie doraźne krwawień.....	78
Tabela 44. Wyniki zestawienia danych dla porównania Veyvondi® versus Haemate P® - leczenie doraźne krwawień.....	81
Tabela 45. Roczna częstość leczonych krwawień spontanicznych (sABR) - profilaktyka krwawień (<i>SHP677-304</i>)	85
Tabela 46. Liczba krwawień w ciągu roku - profilaktyka krwawień (<i>SHP677-304</i>).....	86
Tabela 47. Zużycie Veyvondi®/Advate® - profilaktyka krwawień (<i>SHP677-304</i>)	87
Tabela 48. Bezpieczeństwo – profilaktyka krwawień (<i>SHP677-304</i>).....	87
Tabela 49. Zużycie Veyvondi®/Advate® - leczenie doraźne krwawień (<i>SHP677-304</i>).....	89
Tabela 50. Bezpieczeństwo - leczenie doraźne krwawień (<i>SHP677-304</i>)	89
Tabela 51. Charakterystyka badania <i>Desprez 2021</i> [18].....	92
Tabela 52. Charakterystyka badania <i>Sun 2023</i> [19]	95
Tabela 53. Charakterystyka badania <i>Laffan 2025(1)</i> [22].....	100
Tabela 54. Charakterystyka badania <i>Laffan 2025(2)</i> [21].....	104
Tabela 55. Zestawienie działań niepożądanych produktu leczniczego Veyvondi® na podstawie ChPL [5]	107
Tabela 56. Potencjalne zagrożenia związane z przyjmowaniem leku Veyvondi® [25]	108
Tabela 57. Zgłoszenia o podejrzewanych zdarzeniach niepożądanych (ang. <i>adverse drug reactions</i>) podczas stosowania wonikog alfa na podstawie bazy VigiAccess [51] – data dostępu: 27.10.2025 r.	112
Tabela 58. Wyniki dotyczące częstości występowania reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz powstawania inhibitorów VWF lub FVIII u pacjentów otrzymujących Veyvondi® zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem - populacja główna (<i>TAK-577-4005</i>)	114
Tabela 59. Wyniki dotyczące częstości występowania reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz powstawania inhibitorów VWF lub FVIII u pacjentów otrzymujących Veyvondi® poza zarejestrowanym wskazaniem - populacja eksploracyjna (<i>TAK-577-4005</i>).....	115

Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: <i>MEDLINE, Embase, Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials - CCTR i Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR)</i> przez Ovid – interwencja	137
Tabela 61. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: <i>MEDLINE, Embase, Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials - CCTR)</i> przez Ovid – komparator	137
Tabela 62. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w rejestrach badań trawiących	138
Tabela 63. Charakterystyka badania <i>Ragini 2023 [15]</i>	142
Tabela 64. Charakterystyka badania <i>Machin 2020 [20]</i>	146
Tabela 65. Charakterystyka badania <i>Gill 2015</i>	147
Tabela 66. Charakterystyka badania <i>Leebeek 2022</i>	150
Tabela 67. Charakterystyka badania <i>Peyvandi 2019</i>	153
Tabela 68. Charakterystyka badania <i>Roberts 2025</i>	155
Tabela 69. Charakterystyka badania <i>Sinclair 2025</i>	157
Tabela 70. Charakterystyka badania <i>SHP 677-304</i>	159
Tabela 71. Charakterystyka badania <i>Gill 2003</i>	163
Tabela 72. Charakterystyka badania <i>Thomson 2004</i>	165
Tabela 73. Charakterystyka badania <i>Gill 2011</i>	167
Tabela 74. Charakterystyka badania <i>Lethagen 2007</i>	170
Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2	172
Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2 – badanie <i>Ragini 2023</i>	176
Tabela 77. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych – <i>Machin 2020</i>	179
Tabela 78. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE	181
Tabela 79. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Veyvondi®	181
Tabela 80. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Veyvondi®	181
Tabela 81. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Haemate P®	182

Spis rysunków

Rysunek 1. Roczny wskaźnik krwawień ogółem- profilaktyka długoterminowa (<i>Roberts 2025</i>)	32
Rysunek 2. Odsetek chorych, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia „zero bleeds” – profilaktyka długoterminowa (<i>Roberts 2025</i>)	33
Rysunek 3. Krwawienia spontaniczne, wymagające leczenia (<i>Leebeek 2022</i>)	38
Rysunek 4. Zużycie Humate P® oraz liczba podań na infuzję w zależności od podtypu choroby VW* (<i>Thompson 2004</i>)	59
Rysunek 5. Zużycie Humate P® oraz liczba podań na infuzję w zależności od typu choroby VW oraz rodzaju zabiegu* (<i>Thompson 2004</i>)	63
Rysunek 6. Diagram PRISMA opisujący sposób selekcji badań pierwotnych i wtórnych – oceniana interwencja	139
Rysunek 7. Diagram PRISMA opisujący sposób selekcji badań pierwotnych i wtórnych – komparator	140

Spis wykresów

Wykres 1. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanym u osób przyjmujących Veyvondi® wg bazy EudraVigilance [27]	111
Wykres 2. Dane dotyczące zgłoszeń o podejrzanym działaniu niepożądanym wg poszczególnych kategorii zdarzeń (z wyszczególnieniem wieku pacjentów), przyjmujących Veyvondi wg bazy EudraVigilance	111

16. Załącznik

16.1. Strategie wyszukiwania

Tabela 60. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials - CCTR i Cochrane Database of Systematic Reviews - CDSR) przez Ovid – interwencja

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników				
		MEDLINE	Embase	CCTR	CDSR	Łącznie
1.	von Willebrand disease/	6 062	12 812	57	0	18931
2.	("von Willebrand* Disease*" or "Von Willebrand Disorder*" or VWD or "Von Willebrand* Factor Deficiency" or "VWF deficiency" or "Von Willebrand* Deficiency").af.	8 317	14 765	214	24	23320
3.	1 or 2	8 317	14 765	214	24	23320
4.	recombinant von Willebrand factor/	0	415	0	0	415
5.	("vonicog alfa" or Veyvondi or Vonvendi or "recombinant von willebrand factor" or recombinant VWF or rVWF).af.	303	697	28	1	1029
6.	4 or 5	303	875	28	1	1207
7.	3 and 6	189	530	27	1	747
8.	limit 7 to human	189	481	27	1	698
9.	limit 8 to humans	161	481	27	1	670
10.	remove duplicates from 9 (by Ovid)	161	340	11	1	513
11.	remove duplicates from 9 (by EndNote)	(7 duplikatów)				506

Data wyszukiwania: 23.10. 2025 r.

Tabela 61. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w bazach: MEDLINE, Embase, Cochrane Library (Central Register of Controlled Trials - CCTR) przez Ovid – komparator

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników			
		MEDLINE	Embase	CCTR	Łącznie
1.	von Willebrand disease/	6 062	12 812	57	18931
2.	("von Willebrand* Disease*" or "Von Willebrand Disorder*" or VWD or "Von Willebrand* Factor Deficiency" or "VWF deficiency" or "Von Willebrand* Deficiency").af.	8317	14765	214	23296
3.	1 or 2	8317	14765	214	23296
4.	(Haemate P or Humate P or Hemate P or Haemate or "VWF containing Factor VIII concentrate" or "pdwvf mill" or "plasma-derived von Willebrand Factor").af.	199	971	29	1199
5.	3 and 4	156	669	15	840
6.	limit 7 to human	156	622	15	793
7.	limit 8 to humans	134	622	15	771
8.	remove duplicates from 9 (by Ovid)	134	498	7	639
9.	remove duplicates from 9 (by EndNote)	(6 duplikatów)			633

Data wyszukiwania: 23.10.2025 r.

Veyvondi* (vonikog alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda (ang. von Willebrand Disease, VWD)
– analiza efektywności klinicznej

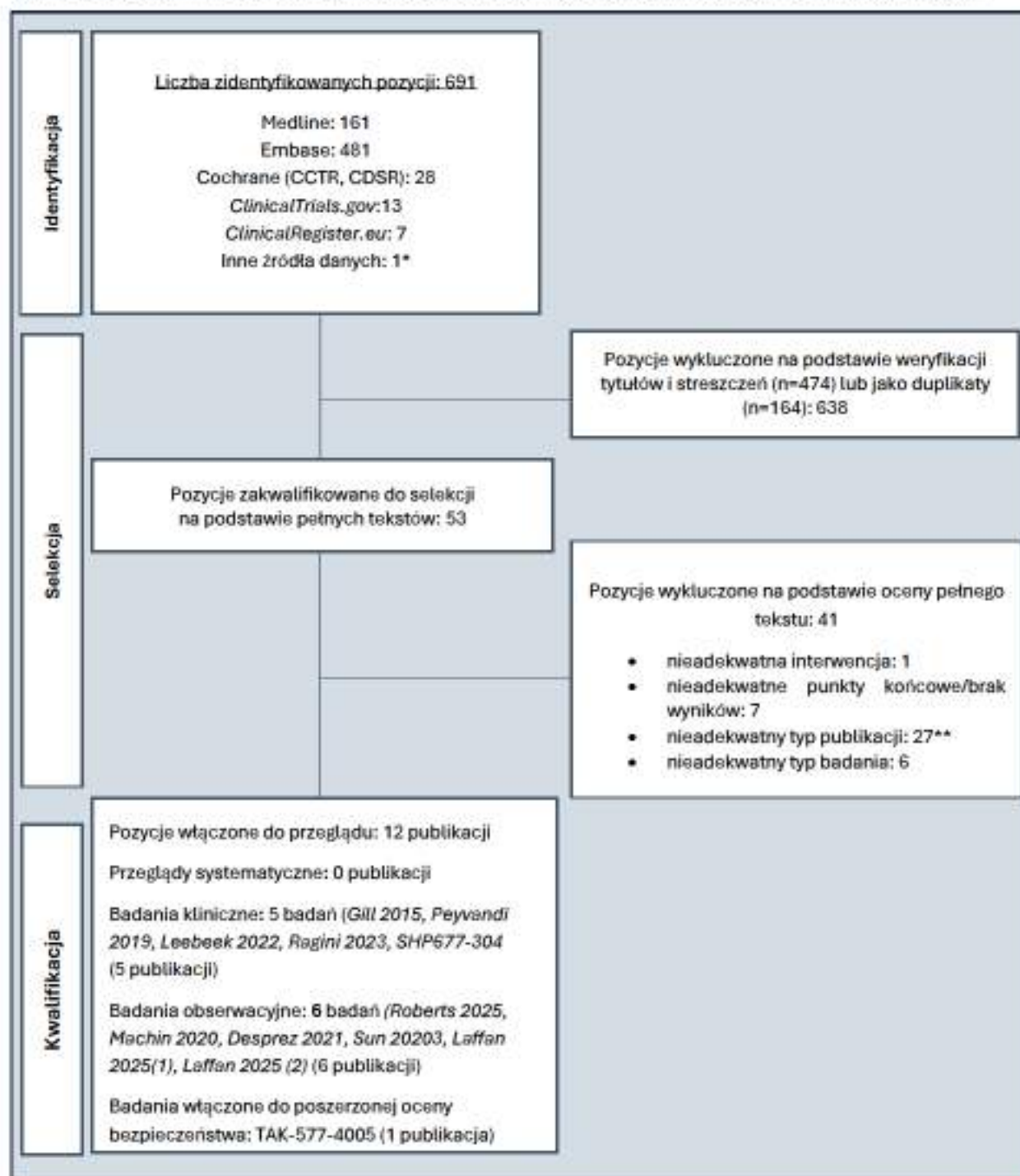
Tabela 62. Strategia wyszukiwania badań pierwotnych w rejestrach badań trwających

Lp.	Słowa kluczowe	Liczba wyników	
		www.clinicaltrials.gov	www.clinicaltrialregister.eu
1.	„vonicog alfa” OR Veyvondi OR Vonvendi OR rVWF	13	7

Data wyszukiwania: 23.10.2025 r.

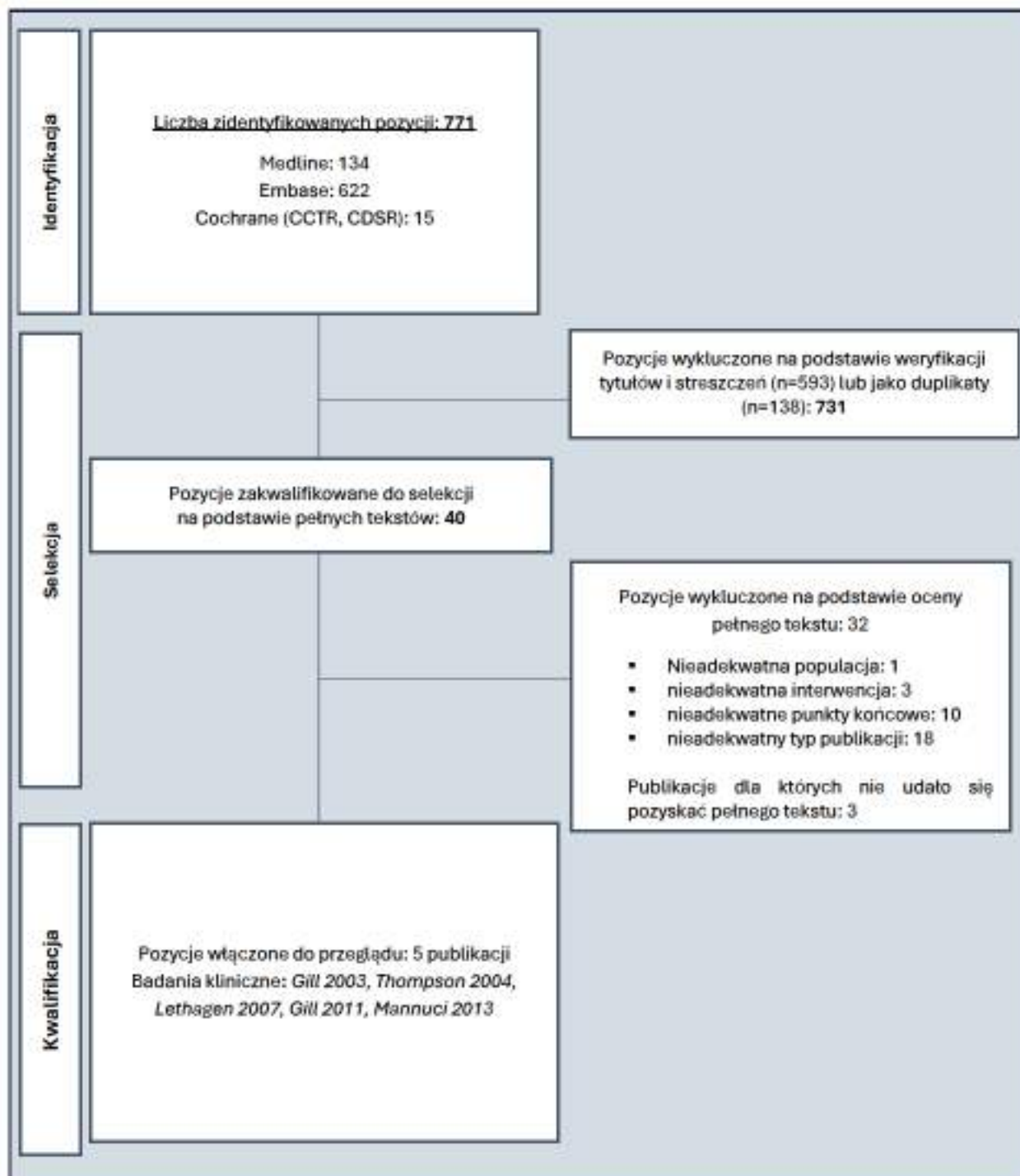
16.2. Diagram selekcji publikacji według PRISMA

Rysunek 6. Diagram PRISMA opisujący sposób selekcji badań pierwotnych i wtórnych –oceniana interwencja



*Takeda Clinical trial protocol synopsis; ** badania opublikowane wyłącznie w formie streszczeń konferencyjnych/posterów, jak również streszczenia konferencyjne do badań już opublikowanych, które nie wносиły istotnych nowych danych

Rysunek 7. Diagram PRISMA opisujący sposób selekcji badań pierwotnych i wtórnych –komparator



16.3. Wyniki badań dodatkowych

16.3.1. *Ragini 2023* [15]

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte, randomizowane badanie kliniczne fazy 3 prowadzonego w schemacie *cross-over*, którego celem była porównawcza ocena skuteczności rekombinowanego czynnika VW (Veyvondi®) względem kwasu traneksamowego stosowanego w profilaktyce około menstruacyjnej u kobiet z chorobą VW doświadczających obfitych krwawień menstruacyjnych.

Do badania włączono kobiety w wieku 13–45 lat ze zdiagnozowaną łagodną lub umiarkowaną postacią choroby VW, zdefiniowaną jako aktywność VWF:RCo < 0,50 IU/mL, oraz stwierdzonymi w wywiadzie obfitymi krwawieniami menstruacyjnymi, zdefiniowanymi jako wynik wskaźnika PBAC >100 w jednym z dwóch ostatnich cykli menstruacyjnych. Pacjentki zostały przydzielone w stosunku 1:1 metodą randomizacji blokowej permutowanej do dwóch kolejnych cykli leczenia: Veyvondi® podawany dożylnie w dawce 40 IU/kg w 1. dniu cyklu, następnie kwas traneksamowy podawany doustnie w dawce dziennej wynoszącej 1300 mg trzy razy dziennie w dniach 1–5 cyklu. Pomiędzy zmianą leczenia, nie zastosowano okresu wymywania poprzednio uzyskanego efektu (ang. *wash-out*). Pierwszorzędowym punktem końcowym była redukcja wyniku w skali PBAC o 40 punktów do 5. dnia po dwóch cyklach leczenia każdą z interwencji. Analiza punktu końcowego objęła wszystkie zrandomizowane pacjentki, które miały co najmniej jeden wynik PBAC po rozpoczęciu leczenia.

Spośród 36 uczestniczek badania, 17 zostało zrandomizowanych do Grupy 1 (Veyvondi®, następnie kwas traneksamowy), a 19 do Grupy 2 (kwas traneksamowy, Veyvondi®). Autorzy badania podali, iż grupy były dobrze zrównoważone pod względem cech wyjściowych. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wieku, wskaźnika BMI oraz typu choroby VW. Mediana czasu obserwacji dla analizowanych danych wyniosła 23,97 tygodnia.

Wyniki analizy skuteczności przedstawiono jedynie dla Veyvondi®, ze względu na fakt, iż kwas traneksamowy nie stanowi komparatora. Ocena skuteczności przeprowadzona przez autorów badania wykazała, że średnia wartość wskaźnika PBAC po dwóch cyklach leczenia produktem Veyvondi® wynosiła 272. Średni czas trwania menstruacji wynosił 7 dni. W 93,1% cykli obserwowano obecność skrzepów w krwi menstruacyjnej, natomiast w 59,7% cykli pacjentki doświadczały epizodów tzw. „zalewania”, czyli nadmiernego, jednoczesnego krwawienia miesięczkowego. Autorzy badania podają, iż zastosowane leczenie nie doprowadziło do całkowitej normalizacji wskaźnika PBAC (pierwszorzędowy punkt końcowy), w grupie kobiet leczonych, niemniej jednak zaobserwowano jego redukcję oraz zmniejszenie częstości epizodów „zalewania”.

Autorzy badania podali, iż nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie jakości życia pomiędzy terapią rekombinowanym czynnikiem von Willebranda (rVWF) a kwasem traneksamowym.

Wyniki oceny dotyczącej bezpieczeństwa opublikowane przez *Ragini 2023* wskazują, iż leczenie Veyvondi® było dobrze tolerowane. Nie odnotowano przypadków zgonów, ciężkich zdarzeń niepożądanych. Nie zareportowano również przypadków nadmiernego krwawienia miesięczkowego, zdarzeń zakrzepowozatorowych, innych krwawień jak również reakcji nadwrażliwości (reakcje alergiczne). Odnotowano jedynie sporadyczne krwawienia śluzówkowe lub pourazowe, niezwiązane z leczeniem. Żadna chora nie wymagała konieczności redukcji dawki leku, przetoczenia krwi ani hospitalizacji.

Pełna charakterystyka badania wraz z wynikami została przedstawiona poniżej.

Tabela 63. Charakterystyka badania Ragini 2023 [15]

Badanie Ragini 2023 [15]	
Metodyka badania	
Rodzaj badania	Prospektywne, wieloośrodkowe (n=13), otwarte, randomizowane badanie typu cross over
Ocena w skali RoB-2	Umiarkowane ryzyko błędu systematycznego
Randomizacja	Komputerowa (blokowa, permutowane bloki w licznie 4 lub 6)
Zaślepienie	Brak – badanie otwarte
Hipoteza badawcza	Z mocą testu wynoszącą 84%, wykazano, że różnica w PBAC pomiędzy Veyvondi a kwasem traneksamowym wynosząca 40 punktów jest statystycznie i klinicznie istotna
Utrata z badania ogółem	Veyvondi* vs. kwas traneksamowy: 1 (5,5%) vs 2 (9,5%) [w pierwszej fazie badania, przed cross-over]
Źródło finansowania	National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), grant numer U01 HL133815-01A1
Numer NCT	NCT02606045
Populacja	
Kryteria włączenia	- Wiek: 13 do 45 lat. - Rozpoznana łagodnej lub umiarkowanej postaci choroby VW; - Stwierdzona w wywiadzie aktywność czynnika von Willebrandana poziomie (VWF:RCo) < 0,50 IU/mL. - Stwierdzenie wystąpienia krwawień w wywiadzie. - Obfite krwawienia miesięczkowe zdefiniowane jako wynik PBAC > 100 w co najmniej jednym z dwóch ostatnich cykli menstruacyjnych. - Brak historii reakcji alergicznej lub anafilaksji na rVWF lub kwas traneksamowy. - Gotowość do: - poddania się pobraniu laboratoryjnemu krwi, - unikania stosowania aspiryny i niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ) w trakcie badania, - akceptacji randomizacji do jednej z dwóch strategii leczenia, - prowadzenia dziennika z oceną krwawienia miesięczkowego oraz stosowanych w tym czasie leków i środków hemostatycznych, - odbycia czterech wizyt kontrolnych, w tym wizyty końcowej, - stosowania podwójnej metody antykoncepcji przez cały okres trwania badań. Produkty zawierające wyłącznie progesteron były dozwolone.
Kryteria wyłączenia	- Inna niż choroba von Willebranda (VWD) diagnoza zaburzeń krzepnięcia. - Stwierdzenie w wywiadzie zakrzepicy; - Ciąża lub okres laktacji; - Stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych (z wyjątkiem preparatów zawierających wyłącznie progesteron),

Badanie Ragini 2023 [15]				
		doustnych środków antykoncepcyjnych złożonych lub implantów hormonalnych w ciągu ostatnich 3 miesięcy. • Liczba płytek krwi < 100 000/μL. • Stosowanie leków immunomodulujących lub eksperymentalnych. • Przebyta operacja w ciągu ostatnich 8 tygodni. • Równoczesne stosowanie leków przeciwkrwotocznych, antykoagulantów, dekstranu, aspiryny lub niesteroidowych leków przeciwzapalnych (NLPZ). • Leczenie DDAVP, krioprecypitatem, krwią pełną, osoczem lub preparatami zawierającymi VWF w ciągu 5 dni przed rozpoczęciem badania. • Brak możliwości przestrzegania procedur badania. • Niedoczynność tarczycy (TSH powyżej normy). • Niedobór żelaza (niskie stężenie ferrytyny), chyba że wdrożono suplementację przed rozpoczęciem badania. • Historia chorób nerek.		
Charakterystyka wyjściowa chorych				
Charakterystyka wyjściowa populacji				
		Grupa 1: Veyvondi® 1, 2 cykl, następnie kwas traneksamowy 3,4 cykl	Grupa 2: Kwas traneksamowy 1,2 cykl, następnie Veyvondi® 3,4 cykl	
Liczba pacjentek, n		17	17	
Wiek w latach, średni (SD), lata		31,9 (6,3)	26,7 (10,3)	
Masa ciała, mediana (IQR)		72,4 [63,2–94,3]	67,2 [62,1–82,8]	
Typ choroby VW, n (%)	1	15 (88,2)	17 (100)	
	2A	1 (5,3)	2 (11,8)	
	2M	1 (5,3)	0 (0,0)	
Choroby współistniejące, n (%)		Anemia	1 (5,3)	
Interwencja				
Charakterystyka interwencji	Dawkowanie	I faza badania: Veyvondi® w pierwszy dzień cyklu w dawce 40 IU/kg m.c.	I faza badania: kwas traneksamowy w łącznej dziennej dawce wynoszącej 1300 mg 3 x dziennie w 1–5 dniu cyklu	
	Czas trwania leczenia	Dwa cykle menstruacyjne		
	Czas trwania obserwacji, mediana	23,97 [21,81; 28,14] tygodni		
Wyniki				
Skuteczność*				
		Veyvondi®		
		średnia (SD)		
Wskaźnik PBAC* po dwóch cyklach		272 (223)		

Badanie Ragini 2023 [15]		
Czas trwania miesiączki, dni		7 (3,9)
		n (%) ^a
Obecność krwotoków (tzw. zalewania)		43 (59,7)
Obecność skrzepów		67 (93,1)
Czas trwania miesiączki powyżej 5 dni		39 (54,2)
Nasilenie miesiączki, n (%)	Łagodne, ilość krwi istotnie mniejsza niż dotychczas	17 (23,6)
	Umiarkowane, ilość krwi mniejsza niż dotychczas	33 (45,8)
	Umiarkowanie ciężkie [ciężkie, lecz nie tak jak najgorszy epizod krwawienia dotychczas]	22 (30,6)
	Ciężkie [tak ciężkie jak najcięższe dotychczas obserwowane krwawienia]	0 (0,00)
Jakość życia		
		średnia (SD)
Ocena w skali SF-36	funkcjonowanie fizyczne	83,6 (20,0)
	ograniczenie w pełnieniu ról z powodu zdrowia fizycznego	67,4 (37,7)
	dolegliwości bólowe	68,8 (24,2)
	ogólne poczucie zdrowia	59,3 (21,2)
	witalność	47,9 (22,8)
	funkcjonowanie społeczne	80,9 (20,2)
	ograniczenie w pełnieniu ról wynikające z problemów emocjonalnych	68,5 (39,0)
	poczucie zdrowia psychicznego	2,9 (20,0)
Ocena w skali CES-D		11 (10,2)
Ocena w skali Ruta Menorrhagia		34,8 (13)
Ocena w skali CDC HRQoL	Physically Unhealthy Days	1,9 (3,2)
	Mentally Unhealthy Days	5,7 (7,0)
Bezpieczeństwo ^a		
Zgony	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)

Badanie Ragini 2023 [15]		
Konieczność hospitalizacji	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Konieczność transfuzji krwi	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Ciężkie zdarzenia niepożądane	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Krwawienia, nieodpowiadające na leczenie	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Inne krwawienia	1-2 stopień nasilenia	3/72 (4,2)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Krwawienia śluzówkowe	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Uraz/uraz mechaniczny	1-2 stopień nasilenia	1/72 (1,4)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Reakcje nadwrażliwości	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
Krwiak	1-2 stopień nasilenia	0/72 (0,0)
	3-5 stopień nasilenia	0/72 (0,0)

*skala PBAC – tabela obrazowej oceny poziomu krwawienia; *zdarzenia są raportowane jako liczba cykli, w których wystąpiło dane zdarzenie (dwa cykle leczenia na uczestnika, co daje łącznie 72 cykle dla każdej terapii).

16.3.2. Machin 2020 [20]

W ramach przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury zidentyfikowano jedno retrospektywne, jednoosrodkowe badanie obserwacyjne przeprowadzone przez *Hemophilia Center of Western Pennsylvania* na terenie Stanów Zjednoczonych w okresie od 1 lutego 2017 do 31 stycznia 2018 roku, którego celem była ocena skuteczności rekombinowanego czynnika VW (Veyvondi®) względem Humate P® stosowanych w celu zapobiegania krwotokom poporodowym (profilaktyka) u kobiet w ciąży z chorobą von Willebranda. Do badania włączono 12 kobiet z chorobą VW (11 z typem 1, 1 z typem 2B choroby), które rodziły w analizowanym okresie i otrzymały leczenie profilaktyczne Veyvondi® (n=6) lub Humate P® (n=6). Wszystkie pacjentki otrzymały dawkę 80 IU/kg m.c. przed porodem oraz kolejne dwie dawki leku przez dwa dni po porodzie.

Autorzy badania podali, iż grupy były dobrze zrównoważone pod względem cech wyjściowych. Nie stwierdzono istotnych różnic w zakresie wieku, wskaźnika BMI, typu choroby VW, historii krwawień, poziomu VWF i FVIII jak również częstości chorób współistniejących.

Przeprowadzona przez autorów publikacji analiza danych, wskazuje, że częstość występowania krwotoku poporodowego była porównywalna pomiędzy grupami (wartość $p = 1,0$). Odsetek kobiet, u których wystąpił ten punkt końcowy wynosił odpowiednio dla grupy stosującej Veyvondi® 33,3% podczas gdy dla grupy kobiet stosujących Humate P® 16,7%. Autorzy podali, iż nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w zakresie ilości krwi utraconej między grupami ogółem (wartość $p = 0,384$). Mediana ilości krwi utraconej wynosiła 685 ml

w przypadku kobiet przyjmujących w ramach profilaktyki krwotoków poporodowych Veyvondi® oraz 462 ml dla chorych przyjmujących Humate P®. Podobnie autorzy nie stwierdzili istotnej statystycznie różnicy w zakresie ilości krwi utraconej w zależności od rodzaju porodu. Zarówno w przypadku porodów siłami natury (500 ml vs. 375 ml, wartość $p=0,0722$) jak i porodów rozwiązywanych przez cesarskie cięcie (1000 ml vs. 950 ml, wartość $p = 0,531$) mediana ilości krwi utraconej nie różniła się w sposób istotny statystycznie. Żadna pacjentka uczestnicząca w badaniu nie wymagała transfuzji krwi.

Przeprowadzona przez autorów pracy *Machin 2020* analiza bezpieczeństwa wskazuje na brak przypadków wystąpienia zgonów jak również zdarzeń zakrzepowo-zatorowych (wartość $p = 1,00$). Komplikacje okołoporodowe wystąpiły u 3 pacjentek w grupie chorych stosujących Veyvondi® oraz 2 chorych w ramieniu stosującym Humate P® (różnica pomiędzy grupami, wartość $p = 1,00$). Jedna pacjentka doświadczyła atonii macicy, wymagającej podania leków obkurczających macicę, a u jednej wystąpiło pęknięcie krocza. Niemniej żadna z kobiet nie wymagała histerektomii z powodu krwotoku poporodowego (PPH). U jednej pacjentki rozwinął się zespół HELLP (hemoliza, podwyższone enzymy wątrobowe, małopłytkowość), który ustąpił samoistnie. Nie odnotowano przypadków koagulopatii ani wtórnego krwotoku poporodowego. Żadna z pacjentek nie wymagała podania doustnego lub dożylnego kwasu traneksamowego.

Pełna charakterystyka badania wraz z wynikami została przedstawiona poniżej.

Tabela 64. Charakterystyka badania *Machin 2020* [20]

Badanie Machin 2020 [18]			
Metodyka badania			
Rodzaj badania	Retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w jednym ośrodku (Hemophilia Center of Western Pennsylvania) na terenie Stanów Zjednoczonych		
Ocena w skali NOS (badanie kohortowe)	Wysoka wiarygodność		
Źródło finansowania	brak		
Populacja			
Kryteria włączenia	kobiety z chorobą von Willebranda leczone w Hemophilia Center of Western Pennsylvania (Pittsburgh, PA), które zostały przyjęte do porodu między 1 lutego 2017 r. a 31 stycznia 2018 r. i otrzymały Veyvondi® lub Humate P®		
Kryteria wyłączenia	nie podano		
Charakterystyka wyjściowa chorych			
Charakterystyka wyjściowa populacji			
		Veyvondi®	Humate P®
Liczba pacjentek, n		6	6
Wiek w latach, mediana (IQR) , lata		32 (30,5-34,2)	27 (22,7-30,5)
BMI w kg/m w 8 miesiącu ciąży, mediana (zakres)		32,2 (30,5-34,5)	35,1 (28,0-36,1)
BMI w kg/m przed porodem, mediana (IQR)		33,8 (32,2-35,5)	36,6 (30-38,8)
Typ choroby VW, n (%)	1	5 (83,3)	6 (100)
	2/3	1 (16,7)	0 (0,0)

Badanie Machin 2020 [18]			
Choroby współistniejące, n (%)	Anemia	2/6 (33,3)	0/6 (0)
	Cukrzyca	1/6 (16,7)	0/6 (0)
	Nadciśnienie	0/6 (0)	1/6 (16,7)
	Otyłość	4/6 (66,7)	4/6 (66,7)
Interwencja			
Charakterystyka interwencji		Wonikog alfa w dawce 80 IU/kg m.c. chorej podawany tuż przed porodem oraz codziennie przez dwa kolejne dni po porodzie (łącznie podano 3 dawki leku) Haemate P* w dawce 80 IU/kg m.c. chorej podawany tuż przed porodem oraz codziennie przez dwa kolejne dni po porodzie (łącznie podano 3 dawki leku) Chore stosowały 1,5 krotności dawki zalecanej przez lokalne wytyczne.	
Wyniki			
Skuteczność			
Krwotok poporodowy*, n (%)	2/ (33,3)	1 (16,8)	
Utrata krwi podczas porodu**, ml	685	462	
Utrata krwi podczas porodu w podgrupie chorych poddanych cesarskiemu cięciu, ml	500	375	
Utrata krwi [podczas porodu w podgrupie chorych rodzących naturalnie, ml]	1000	950	
Transfuzja krwi, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Bezpieczeństwo			
Zgony, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Komplikacje porodowe, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	

*PPH zdefiniowano zgodnie z wytycznymi Amerykańskiego Kolegium Położników i Ginekologów obowiązującymi w czasie prowadzenia badania — jako utrata krwi w ciągu 24 godzin przekraczająca 500 mL po porodzie drogą pochwową lub 1000 mL po cesarskim cięciu. Definicja ta została zaktualizowana w 2017 roku i obecnie obejmuje utratę krwi przekraczającą 1000 mL w ciągu pierwszych 24 godzin po porodzie, niezależnie od jego rodzaju; ** Utrata krwi podczas porodu została obliczona jako całkowita utrata krwi, obejmująca objętość krwi odjętą od płynów zebranych na podkładzie umieszczonym pod pośladkami (zawierających płyn owodniowy, mocz i kał) oraz ilość krwi wchłoniętą przez ważone gaziki, gąbki i podkłady higieniczne

16.4. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu

16.4.1. Charakterystyka badań dla ocenianej interwencji

Tabela 65. Charakterystyka badania Gill 2015

Badanie Gill 2015

Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID
Ocena wg NICE	8/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Badanie kliniczne fazy III, prospektywne, randomizowane, interwencyjne, wieloośrodkowe (Stany Zjednoczone, Włochy, Polska i Holandia), o pojedynczym zaślepieniu, z zastosowaniem schematu krzyżowego (crossover)
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
Punkty końcowe	Pierwszorzędownym punktem końcowym skuteczności była kontrola epizodów krwawienia, definiowana jako liczba uczestników z średnim wynikiem skuteczności hemostatycznej mniejszym niż 2,5. Drugorzędowe punkty końcowe skuteczności obejmowały: • liczbę leczonych epizodów krwawienia z oceną skuteczności hemostatycznej określoną jako „doskonała” lub „dobra”, • liczba infuzji oraz zużycie rVWF/rFVIII lub rVWF potrzebnych do opanowania krwawienia. Bezpieczeństwo oceniano na podstawie klinicznej analizy zdarzeń niepożądanych, wyników badań hematologicznych, paneli krzepnięcia (w tym rozpuszczalnej P-selektyny i D-dimerów), badań biochemii surowicy, analizy moczu, badań serologicznych w kierunku zakażeń wirusowych oraz ocen immunologicznych, obejmujących testy na obecność przeciwciał neutralizujących przeciwko VWF i FVIII oraz przeciwciał przeciwko białkom komórek gospodarza.
Metoda analizy wyników	bd
Utrata pacjentów z badania ogółem	Nie podano
Źródła finansowania	Baxalta
Publikacje do badania, inne źródła	GIII 2015
Identyfikatory badania	NCT01410227
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	Mężczyźni i kobiety w wieku od 18 do 65 lat z chorobą von Willebranda (VWD) typu 3 lub ciężkim typem 1 oraz typami 2A (VWF:RCo < 20 IU/dL), 2B (zdiagnozowany genotyp), 2N (FVIII:C < 10 IU/dL i potwierdzona dokumentacja genetyczna), 2M lub 3 (VWF:Ag ≤ 3 IU/dL); leczeni koncentratem czynnika von Willebranda (VWF) z powodu co najmniej jednego epizodu krwawienia w ciągu 12 miesięcy przed włączeniem do badania.
Kryteria wyłączenia	Wywiad wskazujący na obecność inhibitorów czynnika von Willebranda (VWF) lub czynnika VIII (FVIII), zaburzenia immunologiczne lub zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji	
Liczebność populacji, N	37 chorych*
Wiek, w latach, mediana (zakres)	37 (18-64)
Odsetek mężczyzn, n (%)	17 (45,9)

Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)		BD
Masa ciała, w kg, mediana (zakres)		73 (44-142,7)
Ciężka postać choroby, TAK/NIE		TAK
Typ choroby VWD, n (%)	1	2 (5,4)
	2A	5 (13,5)
	2N	1 (2,7)
	3	29 (78,4)
Rodzaj wcześniejszej terapii**, n (%)	Profilaktyka	3 (8,1)
	Leczenie doraźne	27 (73)
	Oba	7 (18,9)
Liczba krwawień w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania, mediana (zakres)		6,5 (0-60)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku		Łagodne krwawienia: dawka początkowa 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg mc. Poważne krwawienia: dawka początkowa 80 IU/kg VWF:RCo/kg mc.
Okres obserwacji/leczenia		12 miesięcy
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność hemostatyczna	Oceniana dla wszystkich leczonych krwawień na podstawie 4-stopniowej skali skuteczności hemostatycznej, w której lekarz porównywał rzeczywistą liczbę infuzji rVWF/rFVIII z liczbą infuzji przewidywaną do opanowania krwawienia: doskonała, dobra, umiarkowana, brak.	% (95% CI) krwawień
Odsetek pacjentów z odpowiedzią hemostatyczną	Odsetek pacjentów, u których średni wskaźnik skuteczności hemostatycznej dla wszystkich leczonych krwawień wyniósł <2,5 (średnia ocen excellent-good-moderate-none dla danego pacjenta).	n (%); 90% CI
Liczba infuzji wymaganych do kontroli krwawienia	Całkowita liczba infuzji rVWF/rFVIII potrzebnych do uzyskania hemostazy, określona przez badacza.	mediana (zakres) liczby infuzji / epizod krwawienia
Skuteczność w zależności od lokalizacji krwawienia	Ocena skuteczności hemostatycznej osobno dla krwawień: śluzówkowych (np. epistaxis, menorrhagia, jama ustna), stawowych, mięśniowych, przewodu pokarmowego i innych.	Mediana (zakres) liczby infuzji / epizod, mediana (zakres) dawki IU/kg; odsetek krwawień z oceną excellent/good, n (%)
Skuteczność wg ciężkości krwawienia	Odrębna ocena skuteczności w zależności od ciężkości krwawienia (minor, moderate, major/severe).	Mediana (zakres) liczby infuzji / epizod; odsetek krwawień ocenionych jako excellent/good, n (%)
Zużycie produktu	Dawka rFVIII na krwawienie, dawka rVWF na krwawienie, liczba infuzji na krwawienie.	mediana (zakres)
Bezpieczeństwo	AE ogółem, AE prawdopodobnie związane z leczeniem, ciężkie zdarzenia	n zdarzeń, n (%)/n zdarzeń

	niepożądane ogółem, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.	
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	Ocena wystąpienia przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (anti-FVIII) i czynnikowi von Willebranda (anti-VWF).	n(%) / n zdarzeń

*liczba osób eksponowanych wynosiła N = 37; **dotyczy ostatnich 24 miesięcy przed włączeniem do badania.

Tabela 66. Charakterystyka badania Leebek 2022

Badanie Leebek 2022	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IID
Ocena wg NICE	8/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (32 ośrodki w 9 krajach), otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne fazy III
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: • Częstość krwawień spontanicznych, w tym roczny wskaźnik wymagających leczenia krwawień spontanicznych w ocenie badacza (sABR) • porównanie sABR w obrębie pacjenta (odsetek pacjentów z obniżeniem lub utrzymaniem sABR), • skategoryzowane sABR (wartości: 0, >0–2, >2–5 lub >5), • zużycie rVWF, • ABR w zależności od lokalizacji krwawienia. Eksploracyjne punkty końcowe dotyczące skuteczności: • zarządzanie spontanicznymi i pourazowymi krwawieniami „z przełamania”, w tym zużycie rVWF z/bez rekombinowanego FVIII oraz ogólna skuteczność hemostatyczna przy ustąpieniu krwawienia, • skuteczność zarządzania krwawieniem okołoperacyjnym, w tym rzeczywista vs przewidywana utrata krwi podczas operacji, skuteczność hemostatyczna w trakcie operacji i ogólna, oraz dzienne zużycie rVWF dostosowane do masy ciała w trakcie operacji i po niej, z lub bez rekombinowanego FVIII. Punkty końcowe bezpieczeństwa: • Częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do przerwania leczenia rVWF, zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (z podaniem potencjalnego związku z podaniem rFVW oraz w podziale na stopień nasilenia), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, • immunogenność.

Metoda analizy wyników	Analiza bezpieczeństwa: obejmuje wszystkich pacjentów, którzy podpisali świadomą zgodę i otrzymali rVWF. Analiza skuteczności: obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali profilaktykę rVWF. Analiza PK/PD: obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej 1 infuzję rVWF oraz u których uzyskano co najmniej jeden wynik badania PK lub PD.		
Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)	6 (26)		
Źródła finansowania	Baxalta US Inc, a Takeda company; Baxalta Innovations GmbH, a Takeda company		
Publikacje do badania, inne źródła	Leebeck 2022		
Identyfikatory badania	NCT02973087, EudraCT 2016-001478-1		
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia	- Wiek pacjentów: ≥ 18 lat, - Wskaźnik masy ciała (BMI): $15\text{--}40\text{ kg/m}^2$, - Rozpoznanie: ciężka choroba von Willebranda (VWD) z aktywnością VWF:RCo $<20\text{ IU/dL}$, - Potwierdzenie typu VWD: badania genetyczne i analiza multimerów, - Dodatkowe kryterium dla typu 3 VWD: antygen VWF $\leq 3\text{ IU/dL}$, - Wymóg dokumentacji medycznej: wiarygodne zapisy epizodów krwawień (BE) przez ≥ 12 miesięcy przed badaniem, wymagających leczenia VWF. Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień - Otrzymywanie leczenia doraźnego w momencie rozpoczęcia badania, - Udokumentowane ≥ 3 spontaniczne BE w ciągu ostatnich 12 miesięcy (bez uwzględniania obfitych miesiączek). Wcześniejsza profilaktyka - Otrzymywanie profilaktyki pdVWF przez ≥ 12 miesięcy przed rozpoczęciem badania.		
Kryteria wyłączenia	Z badania wykluczono następujących pacjentów: - chorobą von Willebranda typu 2N, VWD typu płytkowego lub innymi wrodzonymi bądź nabytymi zaburzeniami krzepnięcia, - historią lub obecnością przy badaniu przesiewowym inhibitora VWF i/lub inhibitora FVIII, - znaną nadwrażliwością na którykolwiek ze składników leków stosowanych w badaniu, - oraz historią zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.		
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji			
Podgrupa badania		Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień	Wcześniejsza profilaktyka
Liczność populacji, N		13	10
Wiek, w latach	mediana (zakres)	30,0 (20-67)	34,0 (18-77)
	średnia (SD)	38,0 (17,6)	43,9 (21,8)
Odsetek mężczyzn, n (%)		5 (38,5)	7 (70,0)

Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)		BD	BD
BMI, w kg/m ²	mediana (zakres)	23,6 (17,8-29,3)	23,7 (17,7-28,6)
	średnia (SD)	23,3 (3,1)	23,3 (3,5)
Ciężka postać choroby, TAK/NIE		TAK	
Typ choroby VWD, n (%)	1	2 (15,4)	1 (10,0)
	2A	0	1 (10,0)
	2N	1 (7,7)	0
	3	10 (76,9)	8 (80,0)
Rodzaj wcześniejszej terapii**, n (%)	Profilaktyka	10 (43,5)	
	Leczenie doraźne	13 (56,5)	
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podania leku		- W grupie wcześniejszego leczenia doraźnego krwawień zalecana początkowa dawka wynosiła 50–60 VWF:RCo IU/kg dwa razy w tygodniu. - W grupie wcześniejszej profilaktyki początkowej dawka i częstotliwość dawkowania opierały się na wcześniejszej tygodniowej dawce pdVWF (w granicach $\pm 10\%$), podzielonej na 1–3 infuzje tygodniowo (maksymalnie 80 VWF:RCo IU/kg na infuzję). - Dawkowanie rVWF mogło być indywidualizowane (maksymalnie 80 VWF:RCo IU/kg) na podstawie dostępnych historycznych danych PK pacjenta, rodzaju/ciężkości wcześniejszych krwawień oraz monitorowania odpowiednich parametrów klinicznych i laboratoryjnych.	
Okres obserwacji/leczenia		12-18 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników	
Roczna liczba leczonych spontanicznych krwawień (sABR – spontaneous Annualized Bleeding Rate)	Średnia liczba spontanicznych (nie pourazowych) krwawień wymagających leczenia VWF w przeliczeniu na rok, oceniana przez badacza.	średnia (95% CI)	
Porównanie sABR w obrębie pacjenta	Ocena zmiany sABR względem okresu przed badaniem. W grupie „on-demand” – sukces redukcji zdefiniowany jako $\geq 25\%$ spadek sABR; w grupie „switch” – sukces jako utrzymanie sABR $\leq$ historycznego.	n(%); 95% CI	
Skategoryzowane sABR	Klasyfikacja pacjentów wg liczby rocznych spontanicznych krwawień: 0, >0–2, >2–5, >5.	n(%)	
Roczna liczba wszystkich krwawień (ABR – Annualized Bleeding Rate)	Średnia liczba wszystkich krwawień (spontanicznych i pourazowych) wymagających leczenia rVWF w przeliczeniu na rok.	średnia (95% CI)	
ABR w zależności od lokalizacji krwawienia	Liczba epizodów krwawień w różnych lokalizacjach (śluzówki, stawy, mięśnie, narządy wewnętrzne) w przeliczeniu na rok.	średnia (95% CI), opisowo	
Skuteczność leczenia krwawień „z przełamania”	Ocena skuteczności rVWF (z/bez rekombinowanego czynnika VIII) w opanowaniu spontanicznych i pourazowych krwawień występujących mimo profilaktyki.	n(%)	

Skuteczność hemostatyczna w leczeniu krwawień lub w okresie okołoperacyjnym	Ocena jakości uzyskanej hemostazy wg 5-stopniowej skali: • Excellent – pełna hemostaza, utrata krwi zgodna lub mniejsza od oczekiwanej; • Good – niewielkie odchylenia od oczekiwania, skuteczna kontrola krwawienia; • Fair – częściowa skuteczność, konieczne dodatkowe leczenie; • Poor – nieskuteczna hemostaza; • None – brak oceny / nie dotyczy.	n (%)
Utrata krwi w okresie okołoperacyjnym	Ilość utraconej krwi i czas trwania krwawienia w trakcie i po zabiegu; porównywano rzeczywistą utratę względem oczekiwanej dla typu operacji.	średnia (SD), mediana (zakres), n (%)
Zużycie czynnika VW	Dawka rVWF na infuzję (skorygowana o masę ciała), tygodniowa dawka rVWF na pacjenta, liczba infuzji na pacjenta, liczba infuzji na pacjenta/tydzień, konieczność ≥ 1 podwyższenia dawki.	mediana (zakres), średnia (SD), n (%)
Bezpieczeństwo	Częstość występowania: zgonów, zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do zgonu, zdarzeń niepożądanych (AE) prowadzących do przerwania leczenia rVWF, zagrażających życiu zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych (AE) ogółem (z podaniem potencjalnego związku z podaniem rVWF oraz w podziale na stopień nasilenia), ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE), poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.	n (%)/n zdarzeń
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	Ocena wystąpienia przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (anti-FVIII) i czynnikowi von Willebranda (anti-VWF).	n (%)

Tabela 67. Charakterystyka badania *Peyvandi* 2019

Badanie <i>Peyvandi</i> 2019	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID
Ocena wg NICE	8/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe (14 ośrodków w 10 krajach), otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne fazy III
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: • Ogólna skuteczność hemostatyczna ocena w czasie 24 h po podaniu ostatniej dawki rVWF lub zakończeniu badania,

	którekolwiek wystąpiło jako pierwsze - pierwszorzędowy punkt końcowy. • Skuteczność śródoperacyjna oceniana przez chirurga wg 4-stopniowej skali. • Śródoperacyjna utrata krwi (rzeczywista vs przewidywana). • Parametry farmakokinetyczne/farmakodynamiczne (PK/PD): zmiana aktywności VWF:RCo, VWF:Ag i endogennego FVIII:C po podaniu rVWF. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: • Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE), ciężkich AE (SAE), zgonów, zakrzepicy żyłnej, reakcji alergicznych. • Immunogenność.	
Metoda analizy wyników	BD	
Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)	0 (0)	
Źródła finansowania	Baxalta (part of Shire, Lexington, MA, USA)	
Publikacje do badania, inne źródła	Peyvandi 2019	
Identyfikatory badania	NCT02283268	
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania		
Kryteria włączenia	• ≥ 18 lat, • Ciężka VWD typu 1, 2A, 2B, 2M, 2N lub 3, • Planowany zabieg chirurgiczny (dużym mały lub stomatologiczny, • Dla typu 3: VWF:Ag ≤ 3 IU/dL, ≥ 20 dni ekspozycji na koncentraty VWF/FVIII, • Dla typów 1–2: ≥ 5 dni ekspozycji lub wcześniejsza operacja z użyciem VWF/FVIII, • Brak inhibitorów VWF/FVIII.	
Kryteria wyłączenia	• Dodatni wynik testu na inhibitor VWF/FVIII, • Zakrzepica w wywiadzie, • Nadwrażliwość na składniki produktu, • Zaburzenia immunologiczne.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji		
Liczebność populacji, N	15	
Wiek, w latach, mediana (zakres)	40 (20-70)	
Odsetek mężczyzn, n (%)	7 (46,7)	
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	BD	
Masa ciała, w kg, mediana (zakres)	73,5 (52-127,2)	
BMI, w kg/m ² , mediana (zakres)	25,6 (17,1–38)	
Ciężka postać choroby, TAK/NIE	TAK	
Typ choroby VWD, n (%)	1	3 (20)
	2A	2 (13,3)
	2B	1 (6,7)

	2M	1 (6,7)
	3	8 (53,3)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	- rVWF 40–60 IU/kg VWF:RCo 12–24 h przed zabiegiem. - Jeżeli FVIII:C osiągał ≥ 30 IU/dL (zabieg mały) lub ≥ 60 IU/dL (duży) – kolejne dawki rVWF bez rFVIII 1–2 h przed zabiegiem. - W przypadku niższych wartości FVIII:C – jednoczesne podanie rVWF + rFVIII (ADVATE®). - Dawkowanie pooperacyjne indywidualizowane w zależności od PK/PD i rodzaju zabiegu; utrzymanie VWF:RCo > 30–50 IU/dL przez ≥ 48–72 h.	
Okres obserwacji	14 dni po operacji	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność hemostatyczna (ogólna)	Skuteczność hemostatyczną oceniano w 4 stopniowej skali (doskonała/dobra/zadowalająca/nieznaczna), a ocena prowadzona była przez badacza.	% (90% CI)
Skuteczność hemostatyczna śródoperacyjna	Skuteczność hemostatyczną oceniano w 4 stopniowej skali (doskonała/dobra/zadowalająca/nieznaczna), a ocena prowadzona była przez chirurga.	% (90% CI)
Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra w podgrupach (typ choroby VW, rodzaj zabiegu chirurgicznego)	Skuteczność hemostatyczną oceniano w 4 stopniowej skali (doskonała/dobra/zadowalająca/nieznaczna).	% (N doskonała/N dobra)
Rzeczywista vs przewidywana utrata krwi	Określenie przewidywanej oraz rzeczywistej utraty krwi podczas zabiegu.	n, średnia (SD)
Zużycie czynnika rFVIII/rVWF	Łączna liczba infuzji, liczba infuzji/pacjenta, liczba dni ekspozycji na rVWF, dawka rVWF w okresie 12–24 h przed zabiegiem, dawka rVWF w okresie 1–2 h przed zabiegiem, dawka rFVIII w okresie 1 h przed zabiegiem, dawka rVWF w czasie trwania zabiegu, dawka rVWF po zabiegu, dawka rFVIII po zabiegu, Całkowita dawka rVWF.	mediana (zakres)
Bezpieczeństwo	Częstość występowania zgonów, zdarzeń niepożądanych pojawiających się lub nasilających w trakcie leczenia (AE) ogółem, ciężkich zdarzeń niepożądanych, poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania.	n(%), n zdarzeń
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	Ocena wystąpienia przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (anti-FVIII) i czynnikowi von Willebranda (anti-VWF).	n(%)

Tabela 68. Charakterystyka badania Roberts 2025

Badanie Roberts 2025	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIIE

Ocena wg NICE		6/8 pkt.	
Metodyka			
Metodyka		Badanie retrospektywne, wieloośrodkowe (11 ośrodków z USA), obserwacyjne.	
Oceniane w badaniu punkty końcowe			
Punkty końcowe		- Skuteczność: zmiana rocznej częstości krwawień (ABR). - Bezpieczeństwo i zużycie zasobów: hospitalizacje, wizyty ambulatoryjne, zabiegi chirurgiczne, zużycie leków.	
Metoda analizy wyników		bd	
Utrata pacjentów z badania ogółem		4 (17,4) z kohorty profilaktyki długoterminowej 2 (28,6) z kohorty profilaktyki około menstruacyjnej	
Źródła finansowania		Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc.	
Publikacje do badania, inne źródła		Roberts 2025	
Identyfikatory badania		bd	
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania			
Kryteria włączenia		- Wiek co najmniej 12 lat w dniu rozpoczęcia profilaktyki rVWF. - Potwierdzona diagnoza VWD. - Leczenie rVWF ≥6 miesięcy. - Dostępne dane medyczne przez ≥6 miesięcy przed i po rozpoczęciu leczenia.	
Kryteria wyłączenia		- Nabytą postać VWD lub zespół von Willebranda. - Udział w innym badaniu klinicznym VWD w tym okresie.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów			
Cecha populacji			
Liczebność populacji, N		Profilaktyka długoterminowa	Profilaktyka około menstruacyjna
		23	7
Wiek, w latach	Srednia (SD)	42,0 (21,4)	27,7 (11,6)
	Mediana (IQR)	51,0 (18,0-63,0)	31,0 (16,0-38,0)
Odsetek mężczyzn, n (%)		11 (47,8)	0
Rasa, n (%)	Biała	13 (56,5)	6 (85,7)
	Azjatycka	4 (17,4)	0
	Czarna/Afroamerykańska	4 (17,4)	1 (14,3)
	Inne	2 (8,7)	0
Pochodzenie etniczne, n (%)	Hiszpanie i/lub latynosi	3 (13,0)	3 (42,9)
	Niehiszpanie i/lub latynosi	16 (69,6)	4 (57,1)
	Inne	4 (17,4)	0
Ciężka postać choroby, TAK/NIE		NIE	
Typ choroby VWD, n (%)	1	4 (17,4)	3 (42,9)
	2	10 (43,5)	3 (42,9)
	2A	6 (26,1)	0
	2B	4 (17,4)	2 (28,6)
	Nieznany	0	1 (14,3)

	3	9 (39,1)	1 (14,3)
Pacjenci otrzymujący wcześniej profilaktykę krwawień, n (%)		17 (73,9)	1 (14,3)
Liczba krwawień w okresie ostatniego roku przed włączeniem do badania, u pacjentów otrzymujących uprzednio profilaktykę	Średnia (SD)	8,5 (8,6)	2,0 (nie dotyczy)
	Mediana (IQR)	5,0 (3,0-9,0)	2,0 (nie dotyczy)
Czas trwania wcześniejszej profilaktyki, w latach	Średnia (SD)	3,5 (3,2)	1,6 (nie dotyczy)
	Mediana (IQR)	1,5 (1,0-6,0)	1,6 (1,6-1,6)
Stosowane wcześniej produkty, n (%)	HAEMATE-P	14 (82,4)	1 (100,0)
	WILATE	3 (17,6)	0 (0,0)
	ALPHANATE	1 (5,9)	0 (0,0)
	KOATE-DVI	0 (0,0)	0 (0,0)
	Inne	1 (5,9)	0 (0,0)
Charakterystyka interwencji			
Dawkowanie i sposób podania leku	• Sposób podania leku: dożylnie, • Profilaktyka długoterminowa rVWF: średnia początkowa dawka 125,7 IU/kg/tydzień (1,9 infuzji/tydz.), • Profilaktyka około menstruacyjna: 43 IU/kg, podawanie głównie w czasie menstruacji.		
Okres leczenia	18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia rVWF		
Okres obserwacji	Jeden rok przed datą wyjściową aż do 18 miesięcy po rozpoczęciu leczenia rVWF		
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych			
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawiania wyników	
Roczny wskaźnik krwawień ABR	Ocena ABR, w tym krwawień ogółem, krwawień poważnych i łagodnych	średnia (SD), wartość p	
Liczba chorych, u których nie zaobserwowano wystąpienia krwawienia (ang. zero bleeds)	Odsetek chorych, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia „zero bleeds”	n (%)	
Czas do ustąpienia krwawienia	Czas w jakim doszło do opanowania krwawienia	średnia (SD)	
Zużycie produktu ogółem	Tygodniowe zużycie rVWF/ pacjenta, Roczna liczba infuzji rVWF / pacjenta, częstotliwość	średnia (SD), mediana (IQR), n (%)	
Bezpieczeństwo	Zgony, przerwanie leczenia	n (%)	

*wartości nie sumują się, ze względu na fakt, iż pacjent mógł stosować kilka różnych produktów w tym samym czasie.

Tabela 69. Charakterystyka badania *Sinclair 2025*

Badanie <i>Sinclair 2025</i>	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IIIE
Ocena wg NICE	5/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Retrospektywne, nieinterwencyjne badanie kohortowe (post-authorization safety study), wieloośrodkowe (30 ośrodki hematologiczne w Europie: Austria, Dania, Francja, Niemcy, Holandia, Wielka Brytania).

		Dane z dokumentacji medycznej dorosłych pacjentów z VWD, którzy otrzymali rVWF między styczniem 2019 a marcem 2023.
Oceniane w badaniu punkty końcowe		
Punkty końcowe		Punkty końcowe: • Częstość wystąpienia reakcji nadwrażliwości, • Częstość wystąpienia zdarzeń zakrzepowozatorowych, • Częstość wystąpienia inhibitorów VWF lub FVIII, • Ocena zależności między zdarzeniami zakrzepowymi a jednoczesnym stosowaniem rVWF i FVIII. Punkty końcowe eksploracyjne: • Ryzyko powyższych zdarzeń u pacjentów otrzymujących rVWF poza zatwierdzonymi wskazaniami.
Metoda analizy wyników		• Populacja FAS (ang. <i>full analysis set</i>) obejmowała wszystkich pacjentów, którzy spełniali kryteria włączenia do badania oraz otrzymali co najmniej jedną dawkę Veyvondi® w ramach terapii — zarówno w zarejestrowanym wskazaniu w momencie prowadzenia badania (ang. <i>on-label</i>), jak poza wskazaniem rejestracyjnym (ang. <i>off-label</i>); • Populacja główna, która obejmowała pacjentów określonych w ramach analizy FAS leczonych zgodnie z zapisami wskazania rejestracyjnego dla Veyvondi®; • Populacja eksploracyjna, która obejmowała pacjentów określonych w ramach analizy FAS leczonych wonikog alfa poza wskazaniem rejestracyjnym.
Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)		• 13 (13) z populacji głównej • 65 (65) z populacji eksploracyjnej
Źródła finansowania		Baxalta US Inc., a Takeda company.
Publikacje do badania, inne źródła		<i>Sinclair 2025</i>
Identyfikatory badania		NCT05265078, EUPAS45617
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania		
Kryteria włączenia		• wiek ≥18 lat; • potwierdzone rozpoznanie wrodzonej choroby von Willebranda (VWD); • ≥7 dni obserwacji po pierwszym podaniu rVWF; • leczenie rVWF (z lub bez FVIII).
Kryteria wyłączenia		• inne zaburzenia krzepnięcia lub płytek, w tym VWD nabyta; • historia lub obecność inhibitorów przeciwko VWF lub FVIII.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji		
Liczebność populacji, N		100
Wiek, w latach	Srednia (SD)	52,1 (17,4)
	Mediana (IQR)	52,5 (21-89)
BMI, kg/m²	Srednia (SD)	27,0 (5,4)
	Mediana (IQR)	26,0 (17-44)
Odsetek mężczyzn, n (%)		27 (27)
Rasa, N=58, n (%)	Biała	52 (89,7)

	Azjatycka	3 (5,2)
	Czarna/Afroamerykańska	1 (1,7)
	Inne	2 (3,4)
Ciężka postać choroby, TAK/NIE		
Typ choroby VWD, N=99, n (%)	1	37 (37,4)
	2A	26 (26,3)
	2B	12 (12,1)
	2M	10 (10,1)
	2N	2 (2,0)
	2 (nieokreślone)	4 (4,0)
	3	8 (8,1)
Czas trwania VWD, w miesiącach	Średnia (SD)	187,9 (191,5)
	Mediana (IQR)	125,9 (0,3-770,7)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	- Sposób podania leku: dożylnie, - rVWF stosowany w ramach praktyki klinicznej – profilaktyka i leczenie krwawień lub profilaktyka okołozabiegowa. Nie stosowano standardowego schematu – dawki wg uznania lekarza. - Średnia dawka na infuzję: 3025 IU (SD 8569), mediana 2600 (193–126 750) IU.	
Okres leczenia	Minimum 7 dni, maksimum 6 miesięcy po każdym podaniu lub cyklu leczenia VWD	
Okres trwania badania	Styczeń 2019-Marzec 2023	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Bezpieczeństwo	Reakcje nadwrażliwości, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe,	n (%), n (95% CI)
Immunogenność	Wystąpienie przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko czynnikowi von Willebranda (VWF) i czynnikowi VIII (FVIII).	bd

Tabela 70. Charakterystyka badania SHP 677-304

Badanie SHP677-304	
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IIIE
Ocena wg NICE	8/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Prospektywne, jednoramienna, otwarte, wielośrodkowe (23 ośrodki w USA, Austrii, Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Rosji, Hiszpanii, Turcji) badanie fazy 3b
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
Punkty końcowe	Pierwszorzędowe punkty końcowe: roczna częstość krwawień spontanicznych (sABR) obliczona na podstawie danych zebranych w ciągu

	pierwszych 12 miesięcy terapii wonikog alfa (profilaktyka krwawień). Drugorzędowy punkt końcowy: • bezpieczeństwo, w tym: zdarzenia niepożądane (AEs)/ ciężkie zdarzenia niepożądane (SAEs), występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, występowanie reakcji nadwrażliwości, • immunogenność (rozwój przeciwciał neutralizujących (inhibitorów) przeciwko VWF i FVIII, rozwój przeciwciał przeciwko VWF i FVIII), • klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych i parametrów laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi. Inne drugorzędowe punkty końcowe odnoszącymi się do skuteczności profilaktyki były: • Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR); • Liczba infuzji rVWF; • sABR w podgrupach; • Czas do wystąpienia pierwszego epizodu krwawienia; • sABR według lokalizacji krwawienia; • Całkowita liczba infuzji oraz średnia liczba infuzji tygodniowo; • Całkowite zużycie wonikog alfa w przeliczeniu na masę ciała; • Konieczności transfuzji krwi. Punkty końcowe odnoszące się do skuteczności w zakresie epizodów krwawienia: • Skuteczność hemostatyczna po zakończeniu epizodu krwawienia; • Liczba infuzji Veyvondi® oraz Advate®; • Zużycie Veyvondi® oraz Advate® w przeliczeniu na masę ciała na jeden epizod krwawienia.
Metoda analizy wyników	Nie dotyczy, w badaniu zastosowano następujące typy analiz: • ENR (<i>enrolled</i>): chorzy którzy podpisali świadomą zgodę na udział w badaniu • SAF (<i>safety analysis set</i>): chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku wonikog alfa (dotyczy analizy bezpieczeństwa) • FAS (<i>full analysis set</i>): chorzy, którzy przyjęli co najmniej jedną dawkę leku wonikog alfa (dotyczy analizy skuteczności) • PKAS: chorzy z kohort 1–4, którzy ukończyli wymagany okres washout oraz przyjęli co najmniej jedną dawkę leku wonikog alfa i dostarczyli co najmniej jeden mierzalny wynik PK lub PD po podaniu, możliwy do wykorzystania w analizie PK i/lub PD • PPAS (<i>per protocol analysis set</i>): chorzy z ramienia FAS którzy faktycznie otrzymywali przypisaną im dawkę leku przez cały okres trwania badania oraz u których nie stwierdzono poważnych lub krytycznych naruszeń protokołu, które mogłyby mieć wpływ na ocenę skuteczności badanego leku.

Utrata pacjentów z badania	Podgrupy pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień	2 (11,8)
	Podgrupy pacjentów leczonych w ramach leczenia doraźnego krwawień	2 (11,1)
Źródła finansowania		Takeda Development Center Americas, Inc.; Baxalta Innovations GmbH
Publikacje do badania, inne źródła		Synopsis SHP677-304
Identyfikatory badania		IND Number: 013657; EudraCT Number: 2018-003453-16; NCT Number: NCT03879135
Podgrupy pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień	Kohorta 1	Dorośli uczestnicy badania 071301, którzy kontynuowali leczenie bez zmiany dawki rVWF.
	Kohorta 2	Dorośli uczestnicy badania 071301, którzy rozpoczęli badanie z mniejszą dawką rVWF ze względu na fakt, iż w okresie ostatnich 6 miesięcy badania 071301 nie odnotowano u nich ciężkich epizodów krwawienia.
	Kohorta 3	Młodzież (w wieku od 12 do <18 lat), która uczestniczyła w badaniu 071102 w kohorcie chorych otrzymujących wonikog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień, u których w ramach niniejszego badania wdrożono leczenie profilaktyczne krwawień stosowane raz lub dwa razy w tygodniu.
	Kohorta 4	Nowi uczestnicy badania, zarówno dorośli, jak i młodzież (w wieku od 12 do <18 lat), którzy zmienili cel terapii z doraźnego leczenia na długoterminową profilaktykę krwawień z zastosowaniem leku wonikog alfa raz w tygodniu.
Podgrupy pacjentów leczonych w ramach leczenia doraźnego krwawień	Kohorta 5	Dzieci (we wszystkich grupach wiekowych), które uczestniczyły wcześniej w badaniu 071102 i kontynuowały leczenie doraźne w przypadku wystąpienia krwawienia.
	Kohorta 6	Dorośli uczestnicy badania 071301, którzy w poprzednim badaniu otrzymywali profilaktykę krwawień i zmieniali cel terapii na leczenie doraźne krwawień.
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania		
Kryteria włączenia		Kryterium kwalifikacji do badania stanowiło wcześniejsze ukończenie badań 071301 lub 071102 lub w przypadku nowych chorych rozpoznanie choroby von Willebranda, z udokumentowaną wcześniejszą ekspozycją na koncentraty czynnika FVIII/VWF stosowane jako leczenie doraźne na co najmniej rok przed włączeniem do badania.
Kryteria wyłączenia		Kryteria wyłączenia obejmowały schorzenia inne niż choroba von Willebranda i skazy krwotoczne oraz potwierdzona reakcja nadwrażliwości na wonikog alfa.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji		
Liczebność populacji, N	Kohorta 1	10
	Kohorta 2	1
	Kohorta 3	1
	Kohorta 4	5
	Kohorta 5	16
	Kohorta 6	2
Liczebność dzieci i młodzieży do 18 lat, n (%)	Kohorta 1	0 (0)
	Kohorta 2	0 (0)
	Kohorta 3	1 (100)
	Kohorta 4	2 (40)

	Kohorta 5	14 (87,5)
	Kohorta 6	0 (0)
Liczebność dorosłych, n (%)	Kohorta 1	10 (100)
	Kohorta 2	1 (100)
	Kohorta 3	0 (0)
	Kohorta 4	3 (60)
	Kohorta 5	2 (12,5)
	Kohorta 6	2 (100)
Wiek, w latach, średnia (SD)	Kohort 1-4	37,0 (20,35)
	Kohorty 5-6	11,9 (6,76)
Odsetek mężczyzn, n (%)	Kohort 1-4	10 (58,8)
	Kohorty 5-6	8 (44,4)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	Podgrupy pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień	Sposób podania leku: dożylnie Dawkowanie: - indywidualne ustalenie dawki profilaktycznej Advate oraz vonicog alfa musi zostać uprzednio uzgodnione ze sponsorem. - Porozumienie będzie udokumentowane podpisem sponsora i objasni uzasadnienie wyboru dawki. - Kohorta 1 (dorośli z badania 071301): 50 ($\pm$10) IU/kg 2 $\times$ tygodniowo - Kohorta 2 (dorośli z badania 071301, bez istotnych krwawień przez 6 mies.): dawka i/lub częstość zredukowana wg zaleceń badacza - Kohorta 3 (pediatryczni/młodzieżowi, 12–<18 lat, z badania 071102): 50 ($\pm$10) IU/kg 1 $\times$ lub 2 $\times$ tygodniowo. Możliwe zwiększenie do 80 IU/kg (po konsultacji ze sponsorem) - Kohorta 4 (nowi uczestnicy dorośli i pediatryczni, 12–<18 lat): 50 ($\pm$10) IU/kg 1 $\times$ tygodniowo. Możliwe zwiększenie do 80 IU/kg (po konsultacji ze sponsorem)
	Podgrupy pacjentów leczonych w ramach leczenia doraźnego krwawień	Sposób podania leku: dożylnie Dawkowanie: W przypadku choroby von Willebranda (VWD) dawkowanie rVWF (vonicog alfa) zależy od typu choroby oraz nasilenia krwawienia. Typ 1 (zwykle z aktywnością VWF:RCo <20%) - W krwawieniach łagodnych (<i>minor</i>), takich jak krwawienia z nosa, jamy ustnej czy menstruacyjnych, zaleca się podanie dawki 40–50 IU/kg masy ciała, zwykle w postaci jednej lub dwóch dawek, w zależności od oceny klinicznej. - W krwawieniach poważnych (<i>major</i>), takich jak nasilone lub oporne krwawienia z nosa, menstruacyjne, krwawienia z przewodu pokarmowego, urazy ośrodkowego układu nerwowego, hemartrozy lub krwawienia pourazowe, stosuje się dawkę początkową 50–75 IU/kg, następnie 40–60 IU/kg co 8–12 godzin przez 3 dni, aby utrzymać poziom VWF:RCo powyżej 50%. Następnie leczenie można kontynuować w dawce 40–60 IU/kg raz dziennie, do łącznego czasu terapii wynoszącego maksymalnie 7 dni. Typ 2 (wszystkie warianty) i Typ 3 - W krwawieniach drobnych (<i>minor</i>) zaleca się taką samą dawkę jak w typie 1, tj. 40–50 IU/kg, podawaną jedno- lub dwukrotnie według potrzeby klinicznej. - W krwawieniach poważnych (<i>major</i>) stosuje się dawkę początkową 60–80 IU/kg, a następnie 40–60 IU/kg co 8–12 godzin przez 3 dni, aby utrzymać poziom VWF:RCo powyżej 50%. Następnie kontynuuje się leczenie w dawce 40–60 IU/kg raz dziennie, przez łączny okres do 7 dni.

		Podczas leczenia należy utrzymywać aktywność VWF:RCo >50%, monitorując parametry kliniczne i laboratoryjne pacjenta. Dawkowanie może być dostosowywane w zależności od odpowiedzi klinicznej oraz dynamiki poziomu VWF. Wszelkie odchylenia od zalecanego schematu należy uzgadniać ze sponsorem badania.
Okres leczenia/obserwacji		Minimalny czas obserwacji w tym badaniu wynosił 12 miesięcy. Po upływie początkowego 12-miesięcznego okresu uczestnicy mogli kontynuować udział w badaniu do momentu, gdy preparat wonikog alfa stał się dostępny komercyjnie w ich kraju, lub do czasu, gdy byli leczeni w ramach badania maksymalnie przez 3 lata — w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej.
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR)	Roczny wskaźnik krwawień spontanicznych (sABR) podczas leczenia profilaktycznego preparatem wonikog alfa, na podstawie danych zebranych w ciągu pierwszych 12 miesięcy terapii w badaniu	Średnia (SD), mediana
Skuteczność hemostatyczna	Ocena doskonała	Opisowa
Zużycie wonikog alfa/ Advate	Liczba infuzji Veyvondi®/krwawienie, dawka Veyvondi®/krwawienie, liczba infuzji Advate/krwawienie, dawka Advate®/krwawienie, liczba infuzji, liczba infuzji/tydzień, odsetek pacjentów z od 1 do <2 infuzji na tydzień, dawka tygodniowa Veyvondi® w IU/kg/tydzień, dawka/infuzję	Średnia (SD), mediana (zakres), mediana, średnia (SD), [zakres], %
Bezpieczeństwo	Zdarzenia niepożądane (AE) / ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE), poważne zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia, zdarzenia niepożądane pojawiające się lub nasilające w trakcie leczenia (TEAEs), TEAEs związane z leczeniem rVWF/rFVIII, ciężkie zdarzenia niepożądane (SAE) związane z leczeniem wonikog alfa	n (%)

16.4.2. Badania po stronie komparatorów

Tabela 71. Charakterystyka badania Gill 2003

Badanie Gill 2003	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IVA
Ocena wg NICE	8/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Badanie prospektywne, otwarte, nierandomizowane, wieloośrodkowe (19 ośrodków), faza nieokreślona, przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
Punkty końcowe	Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności:

	- Skuteczność hemostatyczną mierzoną za pomocą codziennej oceny badacza (doskonała/dobra, dostateczna/słaba lub brak) dla każdego zdarzenia leczenia i ogólnej oceny po zakończeniu leczenia; - Liczba wymaganych infuzji leku badanego; - Liczba dni leczenia; - Występowanie widocznych krwotoków. Punkty końcowe badania dotyczące skuteczności: - Bezpieczeństwo oceniane na podstawie częstości występowania związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych (AE), badania fizykalnego i danych dotyczących parametrów życiowych; - Ocena farmakokinetyczna powrotu aktywności VWF:RCo po pierwszej infuzji.	
Metoda analizy wyników	Zastosowano analizę statystyczną opisową; analiza bezpieczeństwa obejmowała wszystkie zdarzenia związane z leczeniem, w tym co najmniej jedną dawkę leku badanego, a analiza skuteczności obejmowała zdarzenia związane z leczeniem, w tym co najmniej jedną ocenę skuteczności po rozpoczęciu leczenia i co najmniej jedną dawkę leku badanego.	
Utrata pacjentów z badania ogółem	5 (9%)	
Źródła finansowania	Badanie sponzorowała firma Aventis Behring.	
Publikacje do badania, inne źródła	GI 2003	
Identyfikatory badania	Badanie przeprowadziła grupa badawcza Humate-P.	
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania		
Kryteria włączenia	Mężczyźni i kobiety w każdym wieku ze zdiagnozowaną wrodzoną chorobą von Willebranda (VWD), u których wiadomo było lub podejrzewano, że desmopresyna jest niewystarczająca, oczekiwano reakcji na podawany egzogennie VWF i u których wystąpił poważny krwotok zagrażający życiu lub kończynom; wykluczono pacjentów ze znanymi inhibitorami VWF.	
Kryteria wyłączenia	Wykluczeni zostali pacjenci, u których stwierdzono obecność inhibitorów VWF.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji		
Liczebność populacji, N	33 chorych (53 epizodów krwawień)	
Rodzaj krwawienia n (%)	Ciężkie	16 (30)
	Umiarkowane	34 (64)
	Łagodne	3 (6)
Wiek, w latach, mediana		31,0 (BD)
Odsetek mężczyzn, n (%)		15 (45)
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	Rasa biała	31 (94)
	Rasa afroamerykańska	1 (3)
	Rasa rdzenna z Alaski	1 (3)
Masa ciała, w kg, mediana		67,0 (BD)
Ciężka postać choroby, TAK/NIE		BD

Typ choroby VWD, n (%)	1	9 (27)
	2A	4 (12)
	2B	4 (12)
	2M	BD
	3	12 (36)^
Rodzaj wcześniejszej terapii, n (%)	Profilaktyka	BD
	Leczenie dorażne	BD
	Oba	BD
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	- Dawka początkowa: 60-80 IU/kg VWF:RCo/kg mc. - Dawka podtrzymująca: 40-60 IU/kg VWF:RCo/kg mc. co 8-12 h przez 3 dni	
Okres leczenia	Obserwacja pacjenta trwała do 3 dni po ostatniej infuzji.	
Okres obserwacji	Okolo 9 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność hemostatyczna	Skuteczność oceniano przez badacza w skali 5 punktowej: <i>excellent / good / moderate / poor / none</i> .	% (95% CI)
Ogólna ocena skuteczności klinicznej	Skuteczność oceniano przez badacza w skali 5 punktowej: <i>excellent / good / moderate / poor / none</i> .	% (95% CI)
Zużycie produktu ogółem [bez względu na nasilenie krwawienia]	Całkowita dawka FVIII i VWF:RCo (IU/kg) oraz liczba dni terapii i infuzji podczas epizodu krwawienia.	Mediana (zakres), n (%)
Bezpieczeństwo	Częstość występowania związanych z leczeniem zdarzeń niepożądanych (AE), liczba zgonów, przerwanie leczenia badanym lekiem z powodu zdarzeń niepożądanych, wystąpienie reakcji nadwrażliwości, ciężkie zdarzenia niepożądane, wystąpienie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.	N zdarzeń / n (%)

* dla 4 chorych nie określono typu choroby.

Tabela 72. Charakterystyka badania Thomson 2004

Badanie Thomson 2004	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID
Ocena wg NICE	8/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (28 ośrodków w USA), nierandomizowane badanie kliniczne.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: Ocena ogólnej skuteczności hemostatycznej po zakończeniu leczenia wg badacza – 3-stopniowa skala (<i>excellent/good, fair/poor, none</i>).

	- Ocena skuteczności hemostatycznej w okresie pooperacyjnym. - Ocena odzysku (recovery) VWF:RCo i FVIII:C po infuzji. - Dawkowanie oraz czas leczenia w zależności od typu VWD i rodzaju zabiegu (mały vs duży). Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: - Częstość występowania zdarzeń niepożądanych (AE), ciężkich AE (SAE), zdarzeń niepożądanych potencjalnie związanych z leczeniem, zakrzepicy i reakcji nadwrażliwości. - Immunogenność – wystąpienie inhibitorów przeciwko VWF lub FVIII.	
Metoda analizy wyników	Analiza bezpieczeństwa została przeprowadzona u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku podczas zabiegów chirurgicznych. Analiza skuteczności została przeprowadzona u pacjentów, którzy: - otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku, - oraz mieli przeprowadzoną co najmniej jedną ocenę skuteczności leczenia.	
Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)	3 (7)	
Źródła finansowania	Aventis Behring	
Publikacje do badania, inne źródła	Thompson 2004	
Identyfikatory badania	Humate-P Study Group	
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania		
Kryteria włączenia	- Pacjenci (mężczyźni i kobiety) w każdym wieku z rozpoznaniem wrodzonej VWD, u których desmopresyna była nieskuteczna lub przeciwwskazana. - Konieczność wykonania pilnego lub nagłego zabiegu chirurgicznego. - Brak inhibitorów VWF. - Uzyskano świadomą zgodę na udział w badaniu.	
Kryteria wyłączenia	Obecność inhibitorów przeciwko VWF.	
Charakterystyka wyjściowa pacjentów		
Cecha populacji		
Liczebność populacji, N	39 (42 zabiegi chirurgiczne)	
Rodzaj zabiegu chirurgicznego, n (%)	Duże (ang. <i>major</i>)	25 (59,5)*
	Małe (ang. <i>minor</i>)	17 (60,5)*
	W obrębie jamy ustnej	0 (0)
Wiek, w latach, mediana (zakres)	43 (0,3-82)	
Odsetek mężczyzn, n (%)	17 (44)	
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	32 (82)
	Afroamerykańska	4 (10)
	Latynoamerykańska	1 (3)
	Pozostałe	2 (5)
Masa ciała, w kg, mediana (zakres)	79,5 (7,0-134,4)	

Ciężka postać choroby, TAK/NIE		NIE
Typ choroby VWD, n (%)	1	16 (41)
	2A	4 (10)
	2B	5 (13)
	3	8 (21)
	Inne/nieznane	6 (15)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	Preparat: • Humate-P® (FVIII/VWF, osocznopochodny, VWF:RCo:FVIII ≈ 2,5:1). Dawkowanie: • Dawka nasycająca: 60–80 IU VWF:RCo/kg (27–36 IU FVIII:C/kg) przed zabiegiem. – Dawka podtrzymująca: 40–60 IU VWF:RCo/kg co 8–12 h przez pierwsze 3 dni, następnie 1×/dobę do 7 dni lub dłużej. – Cel: utrzymanie VWF:RCo >50 IU/dL.	
Okres leczenia	Uczestnicy mieli zakończyć udział w badaniu 3 dni po ostatnim wlewie. Udział pacjenta w badaniu był uznawany za zakończony, jeśli – zdaniem badacza – dalsze podawanie badanego koncentratu nie przyniosłoby dodatkowych korzyści klinicznych.	
Okres obserwacji	10 miesięcy	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność hemostatyczna (ogólna)	Oceniano na podstawie codziennej oceny badacza, z użyciem następujących kategorii wyników: doskonała/dobra, zadowolająca/słaba lub brak) dla każdego epizodu leczenia (ocena ogółem).	% (95% CI)
Ocena skuteczności	Oceniano na podstawie codziennej oceny badacza, z użyciem następujących kategorii wyników: doskonała/dobra, zadowolająca/słaba lub brak) dla każdego epizodu leczenia (ocena dzienna).	% (95% CI)
Zużycie czynnika rFVIII/rVWF	Dawka początkowa, dawka podtrzymująca oraz liczba infuzji w podziale na rodzaj zabiegu.	mediana (zakres)
Bezpieczeństwo	AE prowadzące do przerwania leczenia, AE ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.	n (%) / n zdarzeń

*ze wszystkich zabiegów chirurgicznych.

Tabela 73. Charakterystyka badania Gill 2011

Badanie Gill 2011	
Podtyp badania według oceny AOTMiT	IID
Ocena wg NICE	8/8 pkt.
Metodyka	
Metodyka	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (15 ośrodków w USA, 2 ośrodki w Europie) badanie kliniczne fazy IV.
Oceniane w badaniu punkty końcowe	

Punkty końcowe	Skuteczność leczenia: - Ocena ogólnej skuteczności hemostatycznej po zakończeniu leczenia wg badacza (4-stopniowa skala: doskonała, dobra, umiarkowana/słaba, brak), - Ocena skuteczności hemostatycznej w okresie pooperacyjnym (24 h po ostatniej infuzji lub do dnia 14), - Zużycie czynnika VIII/VWF, - Utrata krwi, - Konieczność transfuzji krwi, - Parametry farmakokinetyczne. Bezpieczeństwo leczenia: - Częstość AE, SAE, zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, - Zakrzepica, reakcje nadwrażliwości, - Immunogenność – wystąpienie inhibitorów anty-VWF lub FVIII.
Metoda analizy wyników	Analiza ITT (ang. <i>intent-to-treat</i>) obejmowała wszystkich uczestników, którzy przeszli zabieg chirurgiczny. Analiza PK przedoperacyjna obejmowała wszystkich uczestników, u których uzyskano wystarczające dane laboratoryjne, aby można było wiarygodnie określić profil farmakokinetyczny. Analiza bezpieczeństwa (ang. <i>safety population</i>) obejmowała wszystkich uczestników, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę badanego leku.
Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)	1 (2,4)
Źródła finansowania	CSL Behring
Publikacje do badania, inne źródła	GII 2011
Identyfikatory badania	8D
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania	
Kryteria włączenia	- Dorośli i dzieci z potwierdzoną VWD (< 35 IU/dL VWF:RCo lub 35–50 IU/dL z wywiadem rodzinnym/osobisty wskazującym na chorobę VW), - planowany zabieg chirurgiczny wymagający ≥ 2 dni leczenia koncentratami VWF/FVIII, - spodziewany brak odpowiedzi na DDAVP lub przeciwwskazanie do niego.
Kryteria wyłączenia	- Leczenie DDAVP, krioprecypitatem lub innym koncentratem VWF/FVIII < 5 dni przed operacją; - inne zaburzenia hemostazy, - nabyta lub płytкова postać VWD, - obecność przeciwciał przeciwko czynnikowi von Willebranda (VWF) lub czynnikowi VIII (FVIII), - reakcja alergiczna na lek, - zabiegi nagłe bez możliwości wykonania PK.
Charakterystyka wyjściowa pacjentów	
Cecha populacji	

Liczebność populacji, N		42 chorych
Rodzaj zabiegu chirurgicznego, n (%)	Duże (ang. <i>major</i>)	25/35 (71,4)
	Małe (ang. <i>minor</i>)	7/35 (20)
	W obrębie jamy ustnej	3/35 (8,6)
Wiek, w latach, mediana (zakres)		21 (1–75)
Odsetek mężczyzn, n (%)		13 (33,3)
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	31 (73,8)
	Afroamerykańska	2 (4,8)
	Latynoamerykańska	7 (16,7)
	Azjatycka	1 (2,4)
	Pozostałe	1 (2,4)
Masa ciała, w kg, mediana (zakres)		80
BMI, w kg/m ² , mediana (zakres)		24,9 (13,3–63,6)
Ciężka postać choroby, TAK/NIE		NIE
Typ choroby VWD, n (%)	1	17 (40,5)
	2A	2 (4,8)
	2B	4 (9,5)
	2M	6 (14,3)
	3	13 (31)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	Produkt: Humate-P (koncentrat VWF/FVIII) Dawka początkowa ustalana indywidualnie, opierająca się na wynikach wcześniejszych badań farmakokinetycznych: pierwsza dawka VWF:RCo > 100%, FVIII:C > 80% Sposób podania: Dożylnie	
Okres leczenia	Okres okołozabiegowy	
Okres obserwacji	14 dni po zabiegu	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność hemostatyczna (ogólna)	Lekarz prowadzący oceniał skuteczność hemostatyczną badanego leku przy użyciu czterostopniowej skali: • Doskonała – hemostaza nie różniła się istotnie od prawidłowej, • Dobra – nieznacznie nieprawidłowa hemostaza, np. niewielkie sączenie, • Umiarkowana/słaba – umiarkowanie nieprawidłowa hemostaza pod względem ilości lub jakości, • Brak – poważnie zaburzona hemostaza, np. ciężkie, niekontrolowane krwawienie. Skuteczność hemostazy była oceniana bezpośrednio po zakończeniu zabiegu chirurgicznego, 24 godziny po ostatnim podaniu koncentratu VWF/FVIII	% (95% CI)

	(definiowanym jako pierwotny punkt końcowy), oraz 14 dni po operacji.	
Utrata krwi	Utrata krwi podczas operacji.	średnia (SD)
Konieczność transfuzji krwi	Konieczność przeprowadzenia transfuzji krwi.	zakres, n
Zużycie czynnika rFVIII/rVWF	Dawka początkowa, dawka podtrzymująca oraz liczba infuzji w podziale na rodzaj zabiegu.	mediana (zakres), mediana (IQR)
Bezpieczeństwo	Zgony, AE ogółem, ciężkie zdarzenia niepożądane ogółem, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	n(%) / n zdarzeń, n(%)

Tabela 74. Charakterystyka badania Lethagen 2007

Badanie Lethagen 2007							
Podtyp badania według oceny AOTMIT	IID						
Ocena wg NICE	8/8 pkt.						
Metodyka							
Metodyka	Prospektywne, otwarte, jednoramienne, wieloośrodkowe (12 ośrodków w Europie i Ameryce Południowej) badanie kliniczne. Okres badania: październik 2001 – maj 2003.						
Oceniane w badaniu punkty końcowe							
Punkty końcowe	- Skuteczność hemostatyczna (ocena ogólna). - Farmakokinetyka VWF:RCo, VWF:Ag i FVIII:C. - Bezpieczeństwo (działania niepożądane, powikłania zakrzepowe).						
Metoda analizy wyników	bd						
Utrata pacjentów z badania ogółem, n (%)	2 (6,9)						
Źródła finansowania	CSL Behring GmbH, Marburg, Niemcy.						
Publikacje do badania, inne źródła	Lethagen 2007						
Identyfikatory badania	bd						
Kryteria włączenia i wyłączenia do badania							
Kryteria włączenia	- Potwierdzona klinicznie i za pomocą badań laboratoryjnych diagnoza VWD, - Wystąpienie nieprawidłowych krwawień w przeszłości, - Wiek > 5 lat, - Planowy zabieg chirurgiczny wymagający ≥ 24h hospitalizacji, - Pisemna zgoda pacjenta.						
Kryteria wyłączenia	- Nabyty oraz płytkowy typ VWD, - Wystąpienie przeciwciał przeciw VWF/FVIII, - Leczenie DDAVP, FEIBA, krioprecypitatem lub preparatami zawierającymi FVIII/VWF < 10 dni przed badaniem.						
Charakterystyka wyjściowa pacjentów							
Cecha populacji							
Liczba populacji, N	29 chorych						
Rodzaj zabiegu chirurgicznego, n (%)	<table> <tr> <td>Duże (ang. <i>major</i>)</td><td>16 (59)*</td></tr> <tr> <td>Male (ang. <i>minor</i>)</td><td>11 (41)*</td></tr> <tr> <td>W obrębie jamy ustnej</td><td>0 (0)</td></tr> </table>	Duże (ang. <i>major</i>)	16 (59)*	Male (ang. <i>minor</i>)	11 (41)*	W obrębie jamy ustnej	0 (0)
Duże (ang. <i>major</i>)	16 (59)*						
Male (ang. <i>minor</i>)	11 (41)*						
W obrębie jamy ustnej	0 (0)						

Wiek, w latach,	mediana (zakres)	bd
	5-16 lat, n (%)	2 (7)
	17-64 lat, n (%)	22 (76)
	≥ 65, n (%)	5 (17)
Odsetek mężczyzn, n (%)		9 (31)
Rasa/pochodzenie etniczne, n (%)	Biała	26 (90)
	Azjaci	3 (10)
Masa ciała, w kg, mediana (zakres)		bd
Ciężka postać choroby, TAK/NIE		NIE
Typ choroby VWD, n (%)	1	10 (34,5)
	2A	10 (34,5)
	2B	0 (0,0)
	2M	1 (3,0)
	3	8 (28)
Charakterystyka interwencji		
Dawkowanie i sposób podania leku	Produkt: Humate-P (koncentrat VWF/FVIII) Dawka początkowa ustalana farmakokinetycznie: VWF:RCo > 100%, FVIII:C > 80% Sposób podania: Dożylnie	
Okres leczenia	Okres okołozabiegowy	
Okres obserwacji	Monitorowanie pacjentów do 14 dni po podaniu ostatniej infuzji produktu	
Charakterystyka analizowanych punktów końcowych		
Punkt końcowy	Definicja	Sposób przedstawienia wyników
Skuteczność hemostatyczna	Ocena skuteczności hemostatycznej była dokonywana codziennie przez lekarza prowadzącego na czterostopniowej skali: znakomita, dobra, umiarkowana, brak skuteczności.	% (95% CI)
Zużycie produktu	Dawka początkowa, dawka podtrzymująca, liczba infuzji na zabieg, czas trwania leczenia	mediana (zakres), mediana (IQR)
Bezpieczeństwo	AE ogółem, AE prawdopodobnie związane z leczeniem, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.	n (%) / n zdarzeń, n (%) zdarzeń/infuzję
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	Wystąpienie przeciwciał przeciwko czynnikowi VIII (anti-FVIII) i czynnikowi von Willebranda (anti-VWF).	n (%) / n zdarzeń

*ze wszystkich zabiegów chirurgicznych.

16.5. Ocena wiarygodności badań włączonych do analizy

16.5.1. Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)

16.5.1.1. Opis skali RoB2

Poniżej zamieszczono formularz oceny ryzyka błędu systematycznego wg skali *Risk of Bias 2* (RoB2) zalecanej przez *Cochrane Collaboration* [6].

Tabela 75. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	
Projekt badania	☐ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie typu cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	
Komparator	
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☐ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☐ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania ☐ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☐ Zapis rejestru badań niekomercyjnych (np. zapis <i>ClinicalTrials.gov</i>) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. zapis w rejestrze badań klinicznych GSK, <i>GSK Clinical Study Register</i>) ☐ „Szara literatura” (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. <i>NIH RePORTER</i> lub <i>Research Councils UK Gateway to Research</i>) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 5: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z efektów okresu i przeniesienia (specyficzne dla badań cross-over)		
S.1. Czy liczba uczestników w każdej sekwencji była równa lub prawie równa?		T / PT / PN / N / BI
S.2. Jeśli N/PN/NI w S.1: Czy uwzględniono efekty okresu w analizie?		ND / T / PT / PN / N / BI
S.3. Czy było wystarczająco dużo czasu, aby wszelkie efekty przeniesienia zniknęły przed oceną wyników w drugim okresie?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		T / PT / PN / N / BI
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa		ND / T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?		
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?		ND / T / PT / PN / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?		T / PT / PN / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie:</u> Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?		T / PT / PN / N / BI
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?		T / PT / PN / N / BI
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND / T / PT / PN / N / BI
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND / T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie</u> : Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasłепione dane?		T / PT / PN / N / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?		T / PT / PN / N / BI
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?		T / PT / PN / N / BI
5.4. Czy wynik opiera się na danych z obu okresów, ale jest niedostępny ze względu na stwierdzone przeniesienie (<i>carryover</i>)?		T / PT / PN / N / BI
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
<u>Opcjonalnie</u> : Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalny

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
Opcjonalnie: Jakiek jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND / Faworyzuje eksperyment / Faworyzuje komparator / W kierunku zera / Z dala od zera / Nieprzewidywalne

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.
Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stroniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stroniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

16.5.1.2. Wyniki RoB2 dla badania Ragini 2023

Tabela 76. Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu wg skali RoB2 – badanie Ragini 2023

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)	
Szczegóły badania:	
Referencja	Ragini 2023
Projekt badania	Badanie typu <i>cross-over</i> (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje zdefiniowane są następująco:	
Interwencja	Veyvondi (rekombinowany VWF, rVWF)
Komparator	kwask transksamowy (TA, ang. <i>tranexamic acid</i>)
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu:	
Odpowiedź	Wynik PBAC (ang. <i>Pictorial Blood Assessment Chart</i>)
Określ oceniany wynik liczbowy: W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	
Odpowiedź	PBAC po 2 cyklach na TA vs. rVWF: • TA: 225 (SD 207) • rVWF: 273 (SD 227) Różnica średnich: 46 (95%CI: 2; 90), p=0,039
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie: (przynajmniej jedno musi być sprawdzone)	☒ Nie dotyczy
Które z poniższych źródeł uzyskano, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	☒ Artykuł(y) w czasopiśmie zawierający(e) wyniki badania

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
Pytania sygnalizujące dla poszczególnych domen narzędzia RoB2		
Pytanie sygnalizujące	Komentarz	Możliwe odpowiedzi (T / PT / PN / N / BI)
Domena 1: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z procesu randomizacji		
1.1. Czy sekwencja alokacji pacjentów była losowa?	Przydział pacjentów do grup był losowy	T
1.2. Czy sekwencja alokacji pozostawała utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?	Randomizacja blokowa. Zabezpieczona baza danych; dostęp miał wyłącznie niezaslepiony statystyk.	T
1.3. Czy różnice w parametrach wyjściowych pacjentów pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Grupy pacjentów zbliżone pod względem cech demograficznych i klinicznych	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena S: Ocena ryzyka błędu systematycznego wynikającego z efektów okresu i przeniesienia (specyficzne dla badań cross-over)		
S.1. Czy liczba uczestników w każdej sekwencji była równa lub prawie równa?	Liczebność sekwencji prawie równa (17 vs 19).	T
S.2. Jeśli N/PN/NI w S.1: Czy uwzględniono efekty okresu w analizie?	-	ND
S.3. Czy było wystarczająco dużo czasu, aby wszelkie efekty przeniesienia zniknęły przed oceną wyników w drugim okresie?	Brak okresu wymywania, ponieważ okres półtrwania badanych leków był krótszy niż odstęp między cyklami.	T
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z procesu randomizacji?	-	ND
Domena 2: Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy pacjenci byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie open label	T
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Personel medyczny i badawczy nie byli zaslepieni; podawanie dożylnych infuzji w porównaniu do tabletek doustnych uniemożliwiało zaslepienie.	T
2.3. Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI: Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	Dawka ratunkowa rVWF była dozwolona.	PT
2.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT: Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	Autorzy analizowali wyniki PBAC zarówno dla grupy z zastosowaną dawką ratunkową jak i bez.	PN
2.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI: Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	-	ND

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	mITT	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/Bj</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	-	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z odstępstw od przypisanych interwencji?	-	ND
Domena 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Badanie nie było zasłepione (brak maskowania uczestniczek i personelu klinicznego).	T
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/Bj</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?		ND
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?		ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/Bj</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z braku danych o wynikach?		ND
Domena 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była niewłaściwa?	Głównym punktem końcowym był wynik PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) – zwalidowane narzędzie do oceny utraty krwi miesięczkowej. Wszystkie uczestniczki używały tych samych podpasek i tamponów (Kotex Super Plus), co standaryzowało pomiar.	N
4.2. Czy metoda pomiaru punktu końcowego mogła się różnić między grupami?	PBAC to samoocena – mogło dojść do różnic w zapisie nasilenia krwawienia w zależności od oczekiwań wobec leku.	PT
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/Bj</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie otwarte	T
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/Bj</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	PBAC opiera się na subiektywnej ocenie przez uczestniczki. Świadomość stosowania „nowego” leku (rVWF) mogła wpłynąć na ich zapisy.	PT
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/Bj</u> : Czy jest prawdopodobne, że na	Choć zastosowano standaryzację materiałów i projekt krzyżowy, brak zasłepienia zwiększa ryzyko błędu	PT

Ocena ryzyka błędu systematycznego w badaniu (RoB2)		
ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	poznawczego lub oczekiwań wobec terapii.	
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego wynikający z pomiaru punktu końcowego?		ND
Domena 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezasklepione dane?	W artykule jasno opisano, że plan analizy statystycznej został opracowany przez głównego statystyka (SDR) przed rozpoczęciem rekrutacji i przechowywany w zabezpieczonej bazie danych	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ... wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Zaprezentowano wszystkie najważniejsze wyniki badania dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.	N
5.3. ... wielu możliwych analiz danych?	Pomiar pierwszorzędowego punktu końcowego był obiektywny. Definicje i rodzaj analizy punktów końcowych określono w jasny sposób.	N
5.4. Czy wynik opiera się na danych z obu okresów, ale jest niedostępny ze względu na stwierdzone przeniesienie (carryover)?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
Opcjonalnie: Jaki jest przewidywany kierunek ryzyka błędu systematycznego ze względu na selekcję raportowanego wyniku?		ND
Ogólne ryzyko błędu systematycznego		
Ocena ryzyka błędu		Wysokie
Opcjonalnie: Jakiego jest ogólne przewidywalne ryzyko błędu systematycznego?		ND

Oznaczenia: T – tak; PT – prawdopodobnie tak; N – nie; PN – prawdopodobnie nie; BI – brak informacji; ND – nie dotyczy.

Ocena ryzyka błędu systematycznego: Odpowiedzi podkreślone na zielono są potencjalnymi znacznikami niskiego ryzyka stronniczości, a odpowiedzi na czerwono są potencjalnymi znacznikami ryzyka stronniczości. W przypadku, gdy pytania odnoszą się jedynie do drogowskazów do innych pytań, nie stosuje się formatowania.

16.5.2. Ocena badań w skali NOS

Tabela 77. Skala Newcastle-Ottawa Scale (NOS) dla badań kohortowych –Machin 2020

Badanie może otrzymać maksymalnie jedną gwiazdkę w przypadku każdego z pytań z części <i>Dobór pacjentów</i> oraz <i>Ocena efektów zdrowotnych</i> . Maksymalnie 2 gwiazdki mogą zostać przyznane w przypadku pytania w części <i>Czynniki zakłócające</i>	
1. Reprezentatywność grupy poddanej ekspozycji na badany czynnik	
Dobór pacjentów	a) <u>w sposób właściwy reprezentuje średni *(badanie obejmowało wszystkie kobiety z chorobą von Willebranda rodzące w ośrodku referencyjnym w ciągu roku (2017–2018), co dobrze odzwierciedla populację pacjentek z VWD wymagających leczenia czynnikiem VWF)</u>
	b) w pewnym stopniu reprezentuje średni *(postać choroby)_____ w populacji
	c) wyselekcjonowana grupa osób narażonych na badany czynnik, np. pielęgniarki, ochotnicy
	d) brak opisu

	2. Dobór pacjentów do grupy niepoddanej ekspozycji na badany czynnik
	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?
	a) wiarygodna dokumentacja (np. dokumentacja medyczna potwierdzająca wykonanie operacji chirurgicznych) * b) <u>Typ leczenia (rVWF vs pdVWF) został udokumentowany w historii choroby; dane pochodzą z dokumentacji medycznej*</u> c) ustrukturyzowany wywiad d) spontaniczne raportowanie e) brak opisu
Czynniki zakłócające	4. Wykazano, że badane efekty zdrowotne nie występowały na początku badania
	a) <u>tak*</u> b) nie
	1. Czy grupa kontrolna była pod względem innych czynników determinujących stan zdrowia identyczna, jak grupa, w której występował potencjalny czynnik szkodliwy?
	a) <u>grupy o zbliżonej charakterystyce pod względem wieku, BMI, typu VWD, chorób współistniejących i wyjściowego poziomu VWF</u> 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?
	a) <u>tak, niezależna ocena (dla głównego punktu końcowego)*</u> b) łączenie rekordów (ang. record linkage) c) spontaniczne zgłoszenia pacjentów d) brak opisu
	2. Czy okres obserwacji był wystarczająco długi, by mogły wystąpić efekty zdrowotne?
	a) <u>tak (do trzech dni po porodzie)*</u> b) nie
	3. Czy badany stan kliniczny oceniono, u wszystkich pacjentów, u których obserwację rozpoczęto?
	a) <u>Tak*</u> 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 e) nie dotyczy (badanie w toku)

16.5.3. Ocena badań w skali NICE

Skala NICE służy do oceny badań bez grupy kontrolnej (*Quality assessment for Case series*). Ocena polega na odpowiedzeniu na 8 pytań (tabela poniżej), punktowanych 1 za odpowiedź twierdzącą, 0 za odpowiedź przeczącą. Większa liczba uzyskanych punktów świadczy o lepszej jakości badania (*NICE 2012*).

Tabela 78. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE

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

16.5.3.1. Wyniki oceny NICE dla włączonych badań

Tabela 79. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Veyvondi*

Nr	Pytania	Leebeek 2022	Peyvandi 2019	Gill 2015	TAK-577-4005
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5.	Czy badanie było prospektywne?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	NIE (1 pkt.)
SUMA		8/8 pkt.	8/8 pkt.	8/8 pkt.	5/8 pkt.

Tabela 80. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Veyvondi*

Nr	Pytania	SHP677-304	Sun 2023	Desprez 2021	Roberts 2025
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)

Nr	Pytania	SHP677-304	Sun 2023	Desprez 2021	Roberts 2025
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5.	Czy badanie było prospektywne?	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK (1 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
SUMA		8/8 pkt.	6/8 pkt.	6/8 pkt.	6/8 pkt.

Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Veyvondi®

Nr	Pytania	Laffan 2025 (1)	Laffan 2025 (2)
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5.	Czy badanie było prospektywne?	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	NIE (0 pkt.)	NIE (0 pkt.)
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
SUMA		6/8 pkt.	6/8 pkt.

Tabela 81. Ocena badania bez grupy kontrolnej według skali NICE – Haemate P®

Nr	Pytania	Gill 2003	Thompson 2004	Lethagen 2007	Gill 2011
1.	Czy badanie było wielośrodkowe?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
2.	Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
3.	Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
4.	Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
5.	Czy badanie było prospektywne?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)

Nr	Pytania	Gill 2003	Thompson 2004	Lethagen 2007	Gill 2011
6.	Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
7.	Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
8.	Czy przedstawiono analizę wyników w warstwach?	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)	TAK (1 pkt.)
SUMA		8/8 pkt.	8/8 pkt.	8/8 pkt.	8/8 pkt.