



Ocena zasadności włączenia produktu leczniczego
Veyvondi (wonikog alfa)
do modułu programu polityki zdrowotnej
„Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię
i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”
Raport Agencji

OTAP.47.1.2026

Data ukończenia: 29.04.2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Takeda Pharma sp. z o.o.).

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Takeda Pharma sp. z o.o

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.) i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2025 r., poz. 907 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Wykaz wybranych skrótów

ABR	roczny wskaźnik krwawień (annualized bleeding rate)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWB	analiza wpływu na budżet
bd	brak danych
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDAVP	desmopresyna
DDD	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
FVIII	czynnik VIII krzepnięcia
FVIII:VWF	koncentrat czynnika VIII krzepnięcia zawierający czynnik von Willebranda
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ISTH	International Society on Thrombosis and Haemostasis
IU	jednostka międzynarodowa (international unit)
JGP	jednorodna grupa pacjentów
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2025, poz. 750)
LY	lata życia (life years)
MASAC/NBDF	Medical and Scientific Advisory Council/National Bleeding Disorders Foundation
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCK	Narodowe Centrum Krwi
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NHC	Nordic Hemophilia Council
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NPLH	Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne
PKB	produkt krajowy brutto
PO	poziom odpłatności
PPH	krwotok poporodowy (postpartum hemorrhage)
PSCH	Polskie Stowarzyszenie Chorych na Hemofilię
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTHiT	Polskie Towarzystwo Hematologii i Transfuzjologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
QoL	jakość życia

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
rFVIIa	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa
rFVIII	rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII
RR	współczynnik
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RWD/RWE	dane/dowody z rzeczywistej praktyki klinicznej
rVWF	rekombinowany czynnik von Willebranda
sABR	roczny wskaźnik krwawień spontanicznych
SAEs	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	Odchylenie standardowe
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TLV	Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket
TXA	kwas traneksamowy
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji (UoR)	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2025 poz. 907 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2025 r. poz. 1461 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WFH	World Federation of Hemophilia
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
VWD	choroba von Willebranda
VWF	czynnik von Willebranda

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	14
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	18
3.4. Analiza danych Narodowego Centrum Krwi	19
3.5. Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia	22
4. Ocena analizy klinicznej	23
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	23
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	24
4.1.1.2. Ocena badań	31
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	33
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa vs Haemate P w profilaktyce długoterminowej/rutynowej	33
4.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa vs Haemate P w profilaktyce okołozabiegowej	37
4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa vs Haemate P w leczeniu doraźnym krwawień	39
4.2.4. Wyniki długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wonikogu alfa	40
4.2.5. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej ..	42
5. Ocena analizy ekonomicznej	44
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	44
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	44
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	44
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	45
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	45
5.2.2. Wyniki analizy progowej	45
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	46
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	46
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	47
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	47
6. Ocena analizy wpływu na budżet	49
6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	49
6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy	49

6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	50
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	51
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	53
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy.....	54
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	54
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji.....	55
7.	Uwagi do proponowanych kryteriów kwalifikacji do leczenia wonikogiem alfa	59
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	61
9.	Źródła	65
10.	Załączniki.....	68

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami

14.07.2025
DLT.405.87.2025.AM

Przedmiot zlecenia (art. 31n pkt 5) ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych:

- wydanie opinii w sprawie zasadności wprowadzenia produktu leczniczego Veyvondi (wonikog alfa) dla pacjentów z 2 i 3 typem choroby von Willebranda, wraz z wskazaniem kryteriów włączenia (w przypadku zasadności włączenia).

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Veyvondi (wonikog alfa), 650 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
 - Veyvondi (wonikog alfa), 1300 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
- Wnioskowane wskazanie:
 - zapobieganie i leczenie krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych (w wieku 18 lat lub starszych) z chorobą von Willebranda, u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.

- Veyvondi (wonikog alfa), 650 j.m.: [REDACTED]
- Veyvondi (wonikog alfa), 1300 j.m.: [REDACTED]

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza problemu decyzyjnego

Podmiot odpowiedzialny/wnioskodawca:

Takeda Pharma sp. z o.o.
ul. Prosta 68
00-838 Warszawa

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Zlecenie dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego Veyvondi (wonikog alfa), we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych (w wieku 18 lat lub starszych) z chorobą von Willebranda, u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane, w ramach modułu programu polityki zdrowotnej pn. „Narodowy Program Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne na lata 2024-2028”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne jest zgodne ze wskazaniem rejestracyjnym. Nie zaproponowano instrumentu podziału ryzyka (RRS, ang. risk sharing scheme).

Problem zdrowotny

Choroba von Willebranda (ang. von Willebrand disease, VWD) jest najczęściej występującą wrodzoną skazą krwotoczną, występującą u 0,6-1,3% populacji. Jej przyczyną jest zaburzenie funkcji lub zmniejszenie ilości multimerycznego czynnika von Willebranda (ang. von Willebrand factor, VWF), skutkujące nieprawidłowościami w adhezji płytek krwi do ściany uszkodzonego naczynia krwionośnego, a w konsekwencji – zaburzenia hemostazy pierwotnej. U części chorych pojawia się także zaburzenie hemostazy wtórnej (osoczowej), będące skutkiem wtórnego niedoboru aktywnego czynnika krzepnięcia VIII – drugą kluczową funkcją VWF jest wiązanie się z nieaktywnym FVIII, który szybko ulega degradacji bez ochrony zapewnianej przez czynnik von Willebranda.

Wyróżnia się trzy typy VWD: typ 1 (65-75% pacjentów, niewielki niedobór VWF przy prawidłowej lub nieco zmniejszonej aktywności FVIII), typ 2 (podtypy: 2A, 2B, 2M i 2N; 20-25% pacjentów, nieproporcjonalnie zmniejszona aktywność VWF w stosunku do jego stężenia) i typ 3 (ciężki; nieoznaczalne stężenie VWF, aktywność FVIII zwykle poniżej 10% prawidłowej). Typy 1 i 2 mają zwykle łagodny lub umiarkowany przebieg. Choroba objawia się krwawieniami z błon śluzowych i skóry, co prowadzi do uporczywych krwawień z nosa, dziąseł i przewodu pokarmowego, zbyt obfitych i przedłużonych krwawień menstruacyjnych, krwotoków po zabiegach inwazyjnych i porodach, łatwego powstawania podbiegnięć krwawych, a u osób z ciężką VWD (głównie typu 3 i 2N) – wylewów do stawów i mięśni, mogących prowadzić do artropatii.

Leczenie farmakologiczne w chorobie von Willebranda obejmuje kontrolę i leczenie krwawień za pomocą desmopresyny (DDAVP; wyłącznie po przejściu testu odpowiedzi na lek), osoczopochodnych koncentratów FVIII zawierających VWF lub koncentratów rekombinowanego VWF (ang. recombinant von Willebrand factor, rVWF), stosowanych przy poważnych zabiegach chirurgicznych i u osób, u których stosowanie DDAVP jest nieskuteczne lub przeciwwskazane oraz kwasu traneksamowego (TXA; przy krwawieniach z błon śluzowych i wspomagająco do DDAVP i koncentratów). U kobiet z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi można zastosować złożoną (estrogenowo-progestagenową) doustną antykoncepcję hormonalną, wkładki wewnątrzmaciczne uwalniające lewonorgestrel, a u części pacjentek można rozważyć przeprowadzenie ablacji endometrium lub histerektomii.

Alternatywne technologie medyczne

Technologię alternatywną dla leku Veyvondi (wonikog alfa, rVWF) we wnioskowanym wskazaniu stanowi produkt Haemate P (inna stosowana nazwa handlowa: Humate P; koncentrat FVIII zawierający VWF o stosunku FVIII:VWF co najmniej 2:1). Wybór komparatora jest zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjentów

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinie dr hab. n. med. Olgi Zająć-Spychały, Kierownik Regionalnego Ośrodka Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych dla Dzieci przy Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu oraz Bogdana Gajewskiego, Prezesa Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię (PSCH).

Profesor Zająć-Spychała wskazuje, że populacja polskich pacjentów

Zgodnie z wiedzą ekspertki, populacja określona kryteriami zaproponowanymi przez Przewodniczącego Rady Programu NLPH (dorośli z VWD typu 2 lub 3, nieskuteczność/uczulenie na osoczopochodne koncentraty FVIII:VWF, konieczność prowadzenia profilaktyki długoterminowej lub okresowej, w tym w okresie okołozabiegowym oraz występowanie krwawień i krwotoków

zagrożających życiu) obejmuje ok. 100 chorych. Ekspertka zaznacza, że choroba von Willebranda jest zwykle diagnozowana w dzieciństwie, stąd wskazanie liczby nowych diagnoz u osób dorosłych jest utrudnione. Szacuje jednak, iż częstość występowania VWD w Polsce wynosi 1:1000, a co roku kryteria wytypowane przez NLPH spełnia dodatkowo 5-10 pacjentów w skali roku. Około 10-15 chorych korzysta aktualnie z profilaktyki długoterminowej, a rocznie włącza się do niej 1-2 nowych pacjentów. Prof. Zając-Spychała wskazuje, że dostępna technologia alternatywna – koncentraty FVIII:VWF są obecnie stosowane u 100% chorych z VWD. Po wydaniu pozytywnej decyzji refundacyjnej preparaty tego typu pozostałyby w użyciu u 50% pacjentów.

Prof. Zając-Spychała podaje jako docelowy efekt leczenia istotną klinicznie redukcję w zakresie: wskaźnika ABR, czasu do uzyskania hemostazy i liczby dawek preparatu potrzebnych do opanowania krwawienia.

W toku prac analitycznych ekspertkę kliniczną poproszono dodatkowo o udzielenie informacji na temat definicji przeładowania czynnikiem VIII krzepnięcia i zagrożenia przeładowaniem, monitorowania poziomu FVIII i stosowanych kryteriów różnicujących krwawienia na łagodne i poważne.

Prof. Zając-Spychała wskazuje, że za zagrożenie przeładowaniem FVIII uznaje się poziomy $>150-200$ IU/dl, natomiast wartości $>200-250$ IU/dl wymagają modyfikacji leczenia. Zagrożenie to występuje u wszystkich pacjentów z VWD i jest najmniejsze u chorych z VWD typu 1. Monitorowanie FVIII może być prowadzone testem jednostopniowym (APTT) lub metodą chromogenną, przy czym kluczowe jest zachowanie spójności zastosowanej metody u danego pacjenta. Klasyfikacja krwawień zależy od ich lokalizacji, nasilenia i konieczności interwencji medycznej; krwawienia ciężkie stanowią zagrożenie życia lub wymagają intensywnego leczenia systemowego i hospitalizacji. Krwawienia lekkie są zwykle powierzchowne, samoograniczające się i możliwe do opanowania leczeniem miejscowym lub farmakologicznym bez hospitalizacji.

Profesor Olga Zając-Spychała podkreśla, że refundacja wonikogu alfa w ramach NPLH zwiększyłaby wachlarz dostępnych opcji terapeutycznych i profilaktycznych, co potencjalnie pozwoliłoby na dalszą poprawę wyników leczenia i uniknięcie powikłań w populacji docelowej. Z uwagi na korzyści płynące ze stosowania tego leku można spodziewać się, że jego stosowaniem będą zainteresowani wszyscy pacjenci, a szczególną wartość wonikog alfa przedstawia dla pacjentów z VWD typu 2 i 3 wymagający profilaktyki długoterminowej lub okresowej, u których dotychczasowa terapia jest nieskuteczna, po podaniu FVIII:VWF wystąpiła reakcja alergiczna, lub u których występują krwawienia zagrożające życiu.

Prezes PSCH podaje, że istotnymi problemami dla pacjentów z VWD są: nieskuteczność lub reakcje alergiczne na dotychczas stosowane produkty, ryzyko zakrzepicy, związane z obecnością w tych produktach FVIII oraz ograniczony dostęp do pełnej diagnostyki tej choroby. Refundacja wonikogu alfa mogłaby poprawić skuteczność leczenia krwawień oraz – z uwagi na minimalizację działań niepożądanych – jego bezpieczeństwo. Ekspert zwraca równocześnie uwagę na możliwość występowania reakcji alergicznych na rVWF oraz możliwość powstawania inhibitora.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność wonikogu alfa (rVWF, Veyvondi) w zapobieganiu i leczeniu krwawień u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda (VWD) została oceniona na podstawie zestawu badań jednoramiennych, obserwacyjnych, przy braku randomizowanych badań klinicznych z aktywnym komparatorem (Haemate P). Dlatego też wnioskowanie porównawcze ma w większości charakter pośredni i opisowy.

Dla oceny skuteczności wonikogu alfa vs Haemate P w ramach profilaktyki rutynowej/długoterminowej wykorzystano dane pochodzące z retrospektywnego badania obserwacyjnego typu pre/post – Roberts 2025 oraz prospektywnego badania rejestracyjnego – Leebeek 2022.

Badanie Roberts 2025 dotyczyło pacjentów, u których dokonano zmiany leczenia z osoczipochodnych koncentratów VWF/FVIII (pdVWF; w 82% Haemate P) na wonikog alfa. W grupie profilaktyki długoterminowej ($n=22$) wykazano istotną redukcję rocznego wskaźnika krwawień (ABR) ogółem o 53% podczas leczenia wonikogiem alfa w porównaniu z okresem bazowym (średni ABR 1,5 vs 3,2; $p<0,001$), przy jednoczesnej redukcji ABR dla krwawień poważnych o 82% (0,2 vs 1,1; $p<0,001$). Odsetek pacjentów bez jakichkolwiek krwawień wzrósł 10-krotnie (z 4,5% do 45,5%). W zakresie krwawień łagodnych nie wykazano istotnych statystycznie różnic. Wyniki te wskazują na poprawę kontroli krwawień po zmianie terapii, jednak ich interpretacja ograniczona jest charakterem badania (brak randomizacji i grupy kontrolnej).

Badanie Leebeek 2022 obejmowało 23 dorosłych pacjentów z ciężką postacią VWD (głównie typ 3), u których oceniano profilaktykę wonikogiem alfa w porównaniu z danymi historycznymi. W grupie pacjentów wcześniej leczonych doraźnie ($n=13$), ABR dla wymagających leczenia krwawień spontanicznych (sABR) uległ redukcji o 91,5% (wskaźnik: 0,085; 95%CI: 0,021; 0,346), a 85% pacjentów nie doświadczyło żadnego leczonego krwawienia spontanicznego w trakcie profilaktyki. U pacjentów wcześniej otrzymujących profilaktykę koncentratami osoczipochodnymi ($n=10$) obserwowano redukcję sABR o 45%, jednak zmiana ta nie była istotna

statystycznie. Wyniki te potwierdzają skuteczność kliniczną wonikogu alfa w redukcji krwawień, szczególnie u chorych przechodzących z leczenia doraźnego na profilaktykę.

W profilaktyce okołozabiegowej skuteczność wonikogu alfa oceniano na podstawie jakościowego zestawienia wyników badania Peyvandi 2019 (n=15) z danymi z badań jednoramiennych dla Haemate P (Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011). We wszystkich zabiegach chirurgicznych w badaniu Peyvandi 2019 uzyskano 100% ocen dobrej lub doskonałej skuteczności hemostatycznej (95%CI: 89,1; 100), co jest porównywalne z wartościami raportowanymi dla komparatora (91-100%). Zużycie wonikogu alfa na zabieg było niższe niż raportowane dla Haemate P, zwłaszcza w przypadku zabiegów małych, jednak brak możliwości formalnego porównania statystycznego nie pozwala na jednoznaczne wnioskowanie o przewadze technologii.

W leczeniu doraźnym krwawień skuteczność oceniono poprzez zestawienie wyników badań Gill 2015 (wonikog alfa; n=37) oraz Gill 2003 (Haemate P; n=33). W badaniu Gill 2015 we wszystkich 192 epizodach krwawień osiągnięto dobrą lub doskonałą skuteczność hemostatyczną (100%; 95%CI: 98,1; 100), natomiast w badaniu Gill 2003 analogiczny odsetek wynosił 98%. Dane sugerują również niższe zużycie VWF na epizod krwawienia w przypadku wonikogu alfa (mediana 46,5 IU/kg vs ok. 141 IU/kg dla Haemate P przy konserwatywnych założeniach), przy podobnej skuteczności klinicznej, jednak porównanie to obarczone jest istotnymi ograniczeniami metodologicznymi.

Bezpieczeństwo

Profil bezpieczeństwa wonikogu alfa oceniany w badaniach klinicznych i obserwacyjnych uznano za akceptowalny. W badaniu rejestracyjnym Leebeek 2022, 74% pacjentów doświadczyło co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (AEs), przy czym większość miała charakter łagodny lub umiarkowany. Zgłoszono 3 ciężkie AEs, wszystkie uznane za niezwiązane z leczeniem. Nie odnotowano zgonów, immunogenności ani istotnych sygnałów zakrzepowych; jedno zdarzenie (ból głowy) oceniono jako potencjalnie związane z leczeniem i doprowadziło do przerwania terapii.

W badaniu Roberts 2025 odsetek przerwania leczenia w profilaktyce długoterminowej wynosił 17%, przy czym zgony odnotowane w trakcie obserwacji nie były związane z wonikogiem alfa ani z VWD.

Dane długoterminowe z badania SHP677-304 oraz analizy post-hoc Susen 2026 potwierdzają utrzymanie korzystnego profilu bezpieczeństwa w obserwacji sięgającej do ok. 3 lat, bez sygnałów immunogenności czy narastającego ryzyka zakrzepowego.

Skuteczność i bezpieczeństwo w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWE)

Dane RWE (Sun 2023, Desprez 2021, Laffan 2026a/b, Horvais 2026, TAK-577-4005) wskazują, że wonikog alfa w praktyce klinicznej jest wysoko skuteczny hemostatycznie, głównie w leczeniu doraźnym i okołoperacyjnym. W badaniach obserwacyjnych raportowano 97-100% ocen dobrej lub doskonałej kontroli krwawień, przy braku istotnych nowych sygnałów bezpieczeństwa. W specjalnej analizie bezpieczeństwa TAK-577-4005 (na zlecenie EMA; n=100) częstość zdarzeń zakrzepowych i reakcji nadwrażliwości była niska (pojedyncze, łagodne przypadki), a nie odnotowano występowania inhibitorów VWF/FVIII.

Ograniczenia analizy klinicznej

Kluczowym ograniczeniem przedmiotowej analizy klinicznej jest brak randomizowanych badań klinicznych z bezpośrednim porównaniem z komparatorem – Haemate P, co uniemożliwia wiarygodne wnioskowanie porównawcze. Dominują badania jednoramienne, obserwacyjne oraz analizy typu pre/post, narażone na wysokie ryzyko błędów systematycznych i ograniczoną moc statystyczną. Istotna heterogeniczność populacji, definicji punktów końcowych oraz sposobu raportowania danych bezpieczeństwa dodatkowo ogranicza porównywalność wyników. W wielu badaniach wonikog alfa był stosowany w skojarzeniu z FVIII lub lekami przeciwfibrinolitycznymi, co utrudnia jednoznaczne przypisanie efektu klinicznego wyłącznie ocenianej technologii. Nie odnotowano żadnych wyników odnoszących się bezpośrednio do jakości życia pacjentów. W konsekwencji dostępne dowody należy uznać za niskiej do umiarkowanej jakości, a wnioski interpretować z ostrożnością.

Analiza ekonomiczna

Zgodnie z oszacowaniami przedstawionymi przez wnioskodawcę w analizie konsekwencji kosztów stosowanie wonikogu alfa w porównaniu z Heamate P,

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem w przypadku wniosku refundacyjnego zachodziłyby okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Progową cenę zbytu netto dla stosowania wonikogu alfa w stosunku do Haemate P wnioskodawca oszacował dla pięciu rodzajów stosowanych terapii i wynosi ona [REDACTED].

W zależności od rodzaju analizowanej terapii wpływ na koszty miały takie parametry jak: [REDACTED].

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy. Łączną liczbę pacjentów [REDACTED].

Zgodnie z wynikami analizy w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Veyvondi ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o 5,91 mln zł w I roku, 14,09 mln zł w II roku oraz 14,53 mln zł w III roku refundacji. [REDACTED]

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne w pięciu wariantach, zmieniających parametry dotyczące [REDACTED]. W żadnym z wariantów nie doszło do zmiany wnioskowania, we wszystkich wykazano większe koszty inkrementalne ponoszone przez NFZ niż wykazane w wariancie podstawowym obliczeń wnioskodawcy. Zakres wielkości kosztów dodatkowych płatnika publicznego oszacowany w poszczególnych scenariuszach wynosił od 6,12-14,90 mln zł do 907,63-909,69 mln zł w trzyletnim horyzoncie analizy.

Uwagi do kryteriów kwalifikacji do leczenia wonikogiem alfa

Rada Narodowego Programu Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych zaproponowała uwzględnienie wśród kryteriów włączenia do leczenia wonikogiem alfa dla pacjentów dorosłych: z VWD typu 2 i 3, u których dotychczasowa terapia była nieskuteczna lub u których wystąpiło uczulenie na osoczipochodne koncentraty FVIII/VWF; z VWD typu 2 i 3, u których występują krwotoki i krwawienia zagrażające życiu; z VWD typu 2 i 3 wymagających długoterminowej oraz okresowej profilaktyki, w tym profilaktyki w okresie okołozabiegowym.

Prof. Zając-Spychała przychyliła się do uwzględnienia wszystkich kryteriów włączenia proponowanych przez Radę NPLH. Wytyczne kliniczne NHC 2024 wskazują na możliwość użycia koncentratów VWF u pacjentów z VWD typu 2 i 3, a zalecenia MASAC/NBDF 2024 dopuszczają stosowanie wonikogu alfa, u dorosłych z VWD typu 2B i 3, oraz 1 i 2, którzy nie reagują na DDAVP, a w profilaktyce – wyłącznie u osób z VWD typu 3, stosujących uprzednio koncentraty VWF lub rVWF na żądanie. W zagranicznych rekomendacjach refundacyjnych (poza francuską HAS 2025 i norweską DMP/Nye Metoder 2019) ograniczono decyzję do pacjentów z ciężką VWD i/lub do leczenia na żądanie i krótkoterminowej profilaktyki okołozabiegowej oraz leczenia krwawień chirurgicznych.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono pięć rekomendacji refundacyjnych odnoszących się do wnioskowanego wskazania, tj. pozytywną francuską HAS 2025 oraz warunkowo pozytywne: kanadyjską CDA-AMC 2021, szwedzką TLV 2020, duńską

Medicinerådet 2019 i norweska DMP/Nye Metoder 2019. Rekomendacje uzasadniono zaspokojeniem istotnej potrzeby medycznej, korzystnym stosunkiem skuteczności wonikogu alfa do częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz możliwością ograniczenia stosowania preparatów osoczopochodnych. Warunki objęcia refundacją dotyczyły zawężenia wskazań do stosowania oraz utrzymania lub obniżenia proponowanej ceny leku. Należy zaznaczyć, że uwzględnione agencje (poza HAS i DMP) zawęziły populację docelową do pacjentów z ciężką VWD i/lub ograniczyły wskazania do refundacji do leczenia na żądanie, profilaktyki krwawień chirurgicznych oraz ich leczenia.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod GTIN		- Veyvondi (wonikog alfa), 650 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN 07038319170308; - Veyvondi (wonikog alfa), 1300 j.m. proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, GTIN 07038319170315
Kod ATC		B02BD10 (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwkrwotoczne, czynniki krzepnięcia krwi)
Droga podania		dożylna (po rekonstytucji)
Mechanizm działania na podstawie ChPL		Produkt leczniczy Veyvondi (wonikog alfa) to rekombinowany ludzki czynnik von Willebranda (ang. recombinant human von Willebrand factor, rVWF), zachowujący się w taki sam sposób, jak endogenne czynnik von Willebranda. Wonikog alfa zawiera wyjątkowo duże multimery oprócz wszystkich multimetrów występujących w osoczu, ponieważ nie jest narażony na proteolizę przez czynnik ADAMTS13 w trakcie procesu wytwarzania. Podawanie produktu leczniczego Veyvondi umożliwia korektę nieprawidłowości hemostatycznych u pacjentów z chorobą von Willebranda na dwóch poziomach: - przywraca adhezję płytek krwi do macierzy podściółkowej w miejscu uszkodzenia naczyń, zapewniając podstawową hemostazę objawiającą się skróceniem czasu krwawienia. Efekt ten występuje natychmiast i wykazano, że jest w dużym stopniu zależny od poziomu polimeryzacji białka; - powoduje opóźnioną korektę powiązanego niedoboru czynnika VIII, wiążąc się z endogennym czynnikiem VIII i stabilizuje go, pozwalając uniknąć jego szybszej degradacji. Z tego powodu skutkiem wtórnym podawania produktu leczniczego Veyvondi jest przywrócenie stężenia FVIII:C do wartości prawidłowej. Oczekuje się, że po podaniu pierwszej infuzji stężenie czynnika FVIII:C wzrośnie powyżej 40% w ciągu 6 godzin i osiągnie wartość maksymalną w ciągu 24 godzin u większości pacjentów, zależnie od wyjściowego stężenia czynnika FVIII:C.
Wskazanie zgodne ze zleceniem		zapobieganie i leczenie krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych z chorobą von Willebranda (VWD), u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane w ramach „Narodowego programu leczenia chorych na hemofilię i pokrewne skazy krwotoczne na lata 2024-2028”
Proponowane kryteria w ramach programu wg	przewodniczącego Rady Programu	Kryteria włączenia do terapii: - pacjenci dorośli z typem choroby 2 i 3 VWD, u których dotychczasowa terapia była nieskuteczna, lub u których wykazano uczulenie na osoczipochodne koncentraty FVIII/VWF, - pacjenci dorośli z typem 2 i 3 VWD, którzy mają krwotoki i krwawienia zagrażające życiu, - pacjenci dorośli z typem 2 i 3 VWD wymagający długoterminowej oraz okresowej profilaktyki, w tym profilaktyki w okresie około zabiegowym. Kryteria wyłączenia z terapii: - brak skuteczności leczenia, - wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub substancję pomocniczą, - wyleczenie pacjenta z VWD, - wystąpienie chorób lub stanów które w opinii lekarza uniemożliwiają dalsze prowadzenie leczenia, - brak współpracy i nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich dotyczących podawania i schematu leczenia oraz okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony pacjenta lub jego prawnych opiekunów, - wyłączenie na życzenie pacjenta na dowolnym etapie, - zgon pacjenta.
	Podmiotu odpowiedzialnego (kryteria uwzględnione w analizach HTA)	[Redacted] [Redacted] [Redacted] [Redacted]

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 sierpnia 2018 r. Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 czerwca 2023 r.
Zarejestrowane wskazania do stosowania	- Zapobieganie i leczenie krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych z VWD, u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane; - Leczenie krwotoków u dzieci z VWD, u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane.
Status leku sierocego	nie*
Warunki dopuszczenia do obrotu	okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs)
Status refundacyjny	brak finansowania ze środków publicznych

*status leku sierocego dla produktu Veyvondi wycofano 19.07.2018 r. na wniosek podmiotu odpowiedzialnego.

Źródło: ChPL Veyvondi, opis programu NLPH 2024-2028, pismo Przewodniczącego Rady Programu, APD wnioskodawcy (podmiotu odpowiedzialnego)

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Trip DataBase: <https://www.tripdatabase.com/>;
- Guidelines International Network: <http://www.g-i-n.net/>;
- Guideline Central: <https://www.guidelinecentral.com/guidelines/>;
- Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów: <https://pthit.pl/>;
- International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH): <https://www.isth.org/page/GuidanceDocuments>;
- National Bleeding Disorders Foundation (NBDF's) Medical and Scientific Advisory Council (MASAC): <https://www.bleeding.org/healthcare-professionals/guidelines-on-care/masac-documents>;
- Medline (via Pubmed) przy użyciu haseł dotyczących jednostki chorobowej i rodzaju publikacji: guidelines, management, recommendations, treatment.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 03.04.2026 r. Uwzględniono najbardziej aktualne wytyczne europejskie i amerykańskie, z ostatnich 4 lat. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 1. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Wytyczne polskie	
PTHIT 2022	<u>Postępowanie w chorobie von Willebranda (VWD) – zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów</u> Zapobieganie krwawieniom oraz ich leczenie u pacjentów z VWD polega na stymulowaniu wyrzutu endogennego VWF z komórek śródbłoka za pomocą desmopresyny, uzupełnianiu niedoboru VWF poprzez przetaczanie koncentratów osoczopochodnych poddanych procedurom inaktywacji wirusów, jak również stosowaniu leków poprawiających miejscową hemostazę i gojenie ran, które nie wpływają na zawartość VWF w osoczu. Leki należące do trzech wymienionych grup można stosować łącznie, w schemacie i dawkach zależnych od typu choroby, nasilenia i charakteru krwawienia. Chorzy na VWD wymagają leczenia profilaktycznego znacznie rzadziej niż chorzy na hemofilię, mogą natomiast wymagać leczenia domowego. - U niektórych chorych wskazana może być długotrwała profilaktyka krwawień (wskazanie mogą stanowić nawracające krwawienia, stan po przebyciu krwawienia zagrażającego życiu lub konieczność stosowania leków przeciwpłytkowych/przeciwkrzepliwych). - Krwawienia z nosa, z okolicy jamy ustnej i gardła, tkanek miękkich i inne niewielkie krwawienia należy leczyć za pomocą DDAVP w postaci dożylniej, podskórnej lub stężonego aerozolu donosowego, po wykonaniu testu z DDAVP. Jeżeli wzrost aktywności VWF jest niewystarczający, należy zastosować koncentrat FVIII/VWF. - W profilaktyce krwawień podczas małych zabiegów chirurgicznych należy dążyć do uzyskania VWF:Rco powyżej 30 j.m./dl. Taką wartość VWF:Rco zwykle należy utrzymywać przez 1–5 dni. - W przypadku zabiegów w obrębie jamy ustnej i innych krwawień śluzówkowych u chorych na VWD o łagodnym lub umiarkowanym przebiegu klinicznym skuteczne jest zastosowanie leku antyfibrynolitycznego lub – w razie konieczności – połączenie DDAVP z lekiem antyfibrynolitycznym. Koncentrat FVIII/VWF należy podać w przypadku braku możliwości zastosowania DDAVP lub nadmiernego krwawienia pomimo podania DDAVP i leku

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	antyfibrinolitycznego. Korzystne może się również okazać zastosowanie miejscowych leków hemostatycznych. W przypadku ekstrakcji zęba należy rozważyć założenie szwów na zębodół. - W przypadku dużych zabiegów chirurgicznych dawki DDAVP lub koncentratu FVIII/VWF należy dobierać na podstawie oznaczeń aktywności FVIII:C oraz – w miarę możliwości – VWF:Rco. Przed zabiegiem chirurgicznym, około 30 minut po podaniu koncentratu FVIII/VWF (lub DDAVP), należy oznaczyć aktywność FVIII i/lub VWF:Rco w osoczu, aby się upewnić, czy wzrosły do wymaganych wartości. Duże zabiegi chirurgiczne oraz leczenie poważnych krwawień należy przeprowadzać, jeżeli to możliwe, w szpitalu dysponującym możliwością oznaczania VWF:Rco i FVIII:C przez całą dobę oraz w porozumieniu z hematologiem doświadczonym w leczeniu skaz krwotocznych. - W leczeniu poważnych krwawień (np. śródczaszkowych, do przestrzeni zaotrzewnowej) oraz w profilaktyce krwawień podczas dużych zabiegów chirurgicznych należy początkowo zwiększyć VWF:Rco i FVIII:C powyżej 100 j.m./dl. Sugeruje się, aby przez 3–10 kolejnych dni lub dłużej minimalne dobowe wartości VWF:Rco i FVIII:C były wyższe niż 50 j.m./dl. - W celu zmniejszenia ryzyka zakrzepicy w okresie okołoperacyjnym należy dążyć do utrzymania VWF oraz FVIII:C poniżej 150 j.m./dl. - W leczeniu krwotocznych miesiączek u kobiet chorych na VWD zwykle w pierwszej kolejności stosuje się kwas traneksamowy lub doustne środki antykoncepcyjne. W niektórych sytuacjach konieczne jest jednak wdrożenie terapii DDAVP lub przetaczanie koncentratów FVIII/VWF. - W leczeniu hormonalnym krwotocznych miesiączek u młodych kobiet chorych na VWD, które aktualnie nie planują ciąży, stosuje się doustne środki antykoncepcyjne lub wkładkę uwalniającą lewonorgestrel (u kobiet, które kwalifikują się do stosowania wkładek wewnątrzmacicznych). - U kobiet chorych na VWD, które planują ciążę, krwotoczne miesiączki można leczyć za pomocą kwasu traneksamowego, DDAVP lub koncentratów FVIII/VWF. [Dot. kobiet w ciąży] Przed zabiegami inwazyjnymi należy profilaktycznie podać DDAVP lub koncentrat FVIII/VWF. W dniu porodu aktywność VWF i FVIII należy zwiększyć powyżej 100 j.m./dl, a następnie utrzymywać powyżej 50 j.m./dl przez co najmniej 3 kolejne dni po porodzie naturalnym i co najmniej 5 dni po cięciu cesarskim. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>
Wytyczne zagraniczne	
NHC 2024 (kraje nordyckie)	<u>Kompleksowe wytyczne dot. diagnostyki i leczenia choroby von Willebranda (aktualizacja: kwiecień 2024) – Nordic Hemophilia Council (NHC)</u> Niedobór funkcjonalnego VWF można korygować poprzez stymulowanie uwalniania endogennego VWF za pomocą DDAVP w VWD typu 1 lub przez substytucję z użyciem koncentratów VWF/FVIII w VWD typu 2 i 3. DDAVP może czasowo unormować hemostazę, jeżeli funkcjonalny poziom VWF i FVIII może być osiągnięty drogą zwiększania endogennego wyrzutu. Koncentraty VWF/FVIII lub oczyszczonego VWF stosuje się w sytuacjach, w których DDAVP nie stanowi alternatywy. Czynniki hemostatyczne używane w leczeniu krwawień i/lub w opiece związanej z różnymi procedurami klinicznymi obejmują: - desmopresynę (DDAVP), - koncentraty VWF, - kwas traneksamowy, - doustne środki antykoncepcyjne i wkładki domaciczne. <u>Desmopresyna</u> Desmopresyna jest syntetycznym analogiem wazopresyny. Optymalny efekt hemostatyczny osiąga się po podaniu dożylnym lub dawki 0,3 µg/kg masy ciała – zwiększanie dawki nie zwiększa efektu. Podanie podskórne lub donosowe można zastosować w warunkach domowych; odpowiedź na te drogi podania jest porównywalna. Przeciwwskazania do stosowania DDAVP stanowią: - hiponatremia, - mukowiscydoza, - niewystarczająco kontrolowane nadciśnienie, - ostry zespół wieńcowy, - skłonność do ciężkich migren/bólów głowy, - ciężka niewydolność nerek. <u>Kwas traneksamowy</u> Czynnik przeciwfibrinolityczny o podaniu doustnym, dożylnym lub miejscowym (np. jako płyn do płukania jamy ustnej). Można być stosowany samodzielnie (np. przy krwawieniu z nosa czy obfitych krwawieniach miesiączkowych) lub w połączeniu z DDAVP lub koncentratami VWF. <u>Koncentraty VWF</u> Przy wyborze preparatu należy rozważyć kilka istotnych właściwości, w tym adekwatną inaktywację wirusów, stosunek aktywności VWF/FVIII:C, stosunek aktywności VWF do jego całkowitej ilości oraz strukturę multimeryczną, wyrażaną m.in., jako stosunek VWF:Rco/VWF:Ag (prawdopodobna wartość preferowana: > 0,7). Koncentraty stosowane w leczeniu VWD powinny być dawkowane zgodnie z zawartością VWF:Rco. Odzysk VWF:Rco wynosi około 1,5-2,0 IU/dL na każdy podany IU na kg masy ciała. Przyjmuje się, że okres półtrwania VWF:Rco jest równy okresowi półtrwania FVIII:C. W związku z tym koncentrat VWF podaje się co 12-24 godziny w przeciwdziałaniu krwawieniom okołozabiegowym i w podobnych wskazaniach. W użyciu koncentratów VWF w warunkach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	pozaszpitalnych, w ramach profilaktyki, podanie 2-3 razy w tygodniu jest zwykle wystarczające do zapobiegania krwawieniom. Koncentraty stosowane w leczeniu VWD dostępne w krajach nordyckich: • Haemate: osoczopochodny, stosunek VWF:Rco/FVIII:C – ok. 2:1. • Wilate: osoczopochodny, stosunek VWF:Rco/FVIII:C – ok. 1:1. • Wilfactin/Wilfact/Willefact: osoczopochodny, stosunek VWF:Rco/FVIII:C – ok. 60:1. Użycie preparatu należy rozważyć, jeśli należy unikać podania egzogenego FVIII. Przy leczeniu krwawień może być konieczne podanie jednej dawki FVIII w infuzji. • Veyvondi/Vonvendi: pierwszy niezawierający FVIII koncentrat rekombinowanego VWF o dużej masie cząsteczkowej. Przy leczeniu krwawień może być konieczne podanie jednej dawki FVIII w infuzji. <u>Postępowanie w określonych krwawieniach lub procedurach inwazyjnych</u> <u>Krwawienia z nosa i jamy ustnej</u> Krwawienia występujące szczególnie często u młodszych chorych. Kwas traneksamowy, podany doustnie lub miejscowo (także w formie roztworu do, jest zwykle wystarczający do zatrzymania krwawienia. Jeśli zastosowanie kwasu traneksamowego nie jest wystarczające do uzyskania kontroli nad krwawieniem, wskazane jest użycie DDAVP lub koncentratu zawierającego VWF. <u>Menorrhagia – obfite krwawienia miesięczne</u> Opcje terapeutyczne dla pacjentek z VWD z obfitymi krwawieniami miesięczkowymi obejmują kwas traneksamowy, DDAVP, koncentraty VWF, dwuskładnikowa antykoncepcja doustna oraz uwalniające progesteron wkładki domaciczne. Kwas traneksamowy pozwala na ograniczenie utraty krwi miesięczkowej o około 50%; powinien być przyjmowany wyłącznie podczas krwawienia, w niektórych przypadkach jedynie w pierwszych dniach menstruacji. Jeśli kwas traneksamowy i antykoncepcja doustna są nieskuteczne, należy zastosować DDAVP lub koncentraty VWF – środki te są niezbędne zazwyczaj w pierwszych dniach krwawienia (leczenie DDAVP – z uwagi na ryzyko zatrzymania płynów – trwa do 3 kolejnych dni). <u>Krwawienia żołądkowo-jelitowe</u> Krwawienia tego typu są najczęstszą przyczyną hospitalizacji pacjentów z VWD. W leczeniu stosuje się koagulację plazmą argonową. <u>Zastosowanie koncentratów VWF/FVIII przy operacjach i zabiegach inwazyjnych</u> Pacjenci niereagujący na DDAVP powinni otrzymać dopuszczony do stosowania koncentrat zawierający VWF. W przypadku poważnego zabiegu chirurgicznego u pacjentów z ciężką VWD podawanie koncentratu powinno być kontynuowane przez co najmniej 1-2 tygodnie po operacji. Podawanie produktów zawierających wyłącznie VWF powinno być rozpoczęte w dniu poprzedzającym zabieg lub – razem z preparatem zastępującym FVIII – bezpośrednio przed interwencją. <u>Poród</u> Terapia zastępcza preparatem czystego VWF nie wpłynie na endogenny poziom FVIII, o ile nie zostanie wdrożona przynajmniej 6 godzin przed porodem. Koncentraty takie stanowią cenną alternatywę dla pacjentek, u których występuje ryzyko zdarzeń zakrzepowych. Należy uzyskać poziom powyżej 40 IU/dl dla porodu siłami natury i powyżej 50 IU/dl dla cięcia cesarskiego. Podawanie koncentratu powinno być wydłużone do 5-7 dni, aby utrzymać aktywność VWF > 50 IU/dl, zwykle jednak nie wyższą niż 150-190 IU/dl. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>
MASAC/NBDF 2021/2024 (USA)	<u>Wytyczne MASAC dot. opieki w czasie ciąży i postępowania okołoporodowego u pacjentek z dziedzicznymi zaburzeniami krzepnięcia i będących nosicielkami hemofilii A lub B (MASAC Document #265, 4 marca 2021 r.)</u> Nosicielki hemofilii oraz pacjentki z VWD powinny otrzymać profilaktykę zastępczą w okresie okołoporodowym, jeśli poziom czynników krzepnięcia jest niższy od 50% (50 IU/dl). Przy dostępności koncentratów czynników rekombinowanych lub koncentratów osoczopochodnych poddanych procedurom inaktywacji wirusów należy je stosować w miejsce osocza świeżo mrożonego lub krioprecypitatu. Zaleca się osiągnięcie poziomu aktywności VWF 0,5-1,5 IU/ml bez przekraczania poziomu 1,50 IU/ml. W zapobieganiu krwotokom poporodowym u kobiet z VWD typu 1 lub niskim poziomem VWF zalecane jest doustne lub dożylnie podanie kwasu traneksamowego, 3 razy dziennie, przez 10-14 dni lub dłużej, jeśli utrata krwi pozostaje znaczna. W przypadku kobiet wymagających przyjmowania terapii zastępczej czynnik krzepnięcia profilaktykę należy kontynuować przez min. 5 dni, z uwagi na dość częste występowanie krwotoków opóźnionych, mogących pojawić się po ponad 2 tygodniach od porodu. Początkowo należy dążyć do osiągnięcia 150% fizjologicznego poziomu czynnika krzepnięcia, a następnie – 50%. <u>Wytyczne MASAC dot. stosowania produktów dopuszczonych do leczenia hemofilii i wybranych zaburzeń krzepnięcia (MASAC Document #290, 2 października 2024 r.) – leczenie VWD</u> <u>Desmopresyna</u> Większość pacjentów z VWD typu 1 może być leczona desmopresyną, podaną pozajelitowo (dożylnie) lub donosowo w postaci wysoce stężonego roztworu (1,5 mg/ml). Część pacjentów VWD typu 2 może odpowiedzieć na DDAVP; należy przeprowadzić test reakcji, aby określić możliwość zastosowania desmopresyny u tych chorych. DDAVP należy stosować z ostrożnością u kobiet w trakcie porodu. <u>Koncentraty rekombinowanego VWF (rVWF)</u> Koncentraty rVWF mogą być stosowane u pacjentów z VWD typu 2B i 3; mogą być także podane chorym z VWD typu 1, 2A, 2M i 2N, którzy nie reagują na DDAVP oraz dzieciom w wieku poniżej 2 lat, niezależnie od typu VWD. rVWF

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	jest zatwierdzony do postępowania profilaktycznego wyłącznie u pacjentów z VWD typu 3, którzy stosowali wcześniej koncentraty VWF (osoczopochodne lub rekombinowane) na żądanie. Preparaty te zawierają ultra-duże multimery VWF oprócz naturalnie występujących w osoczu multimerów o dużej, średniej i niskiej masie cząsteczkowej. Dopuszczonym do stosowania w USA produktem tego typu jest Vonvendi (wonikog alfa). <u>Osoczopochodne koncentraty VWF zawierające FVIII</u> Niektóre osoczopochodne koncentraty FVIII, bogate w VWF i poddane inaktywacji wirusów mogą być użyte u chorych z określonymi typami VWD, którzy nie reagują na DDAVP, np. VWD typu 2B i 3 oraz u osób z VWD typów 1, 2A, 2M i 2N, którzy nie reagują na DDAVP, w opiece okołozabiegowej, a także u dzieci poniżej 2 r.ż. Preparatami dopuszczonymi do stosowania w USA są: Alpanate, Humate-P oraz Wilate. <u>Krioprecypitaty</u> Z uwagi na brak atenuacji wirusów krioprecypitaty nie powinny być używane w leczeniu pacjentów z VWD poza sytuacjami zagrożenia życia oraz stanami mogącymi prowadzić do utraty kończyn, jeśli zawierający VWF koncentrat jest niedostępny. <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: nie podano</i>
ASH ISTH NBDF WHF 2021/2025 (globalne)	Raport ASH ISTH NBDF WHF 2025 wskazuje, że wyniki odnalezionych w toku prac rewizyjnych badań nie zmieniają kierunku ani siły rekomendacji wydanych w 2021 roku; wytyczne ASH ISTH NBDF WHF 2021 pozostają aktualne. <u>Zalecenia dot. postępowania w chorobie von Willebranda</u> • U pacjentów z VWD z historią poważnych i częstych krwawień, panel ekspertów sugeruje stosowanie profilaktyki długoterminowej zamiast braku profilaktyki (rekomendacja warunkowa, ⊕⊕○○). • Panel sugeruje dążenie do osiągnięcia poziomów aktywności zarówno VWF, jak i FVIII $\geq 0,5$ IU/ml przez co najmniej 3 dni po operacji (rekomendacja warunkowa, ⊕○○○). • U pacjentów poddających się lżejszym zabiegom lub niewielkim procedurom inwazyjnym panel sugeruje podnoszenie aktywności VWF do poziomu $\geq 0,5$ IU/ml za pomocą DDAVP lub koncentratu VWF z dodatkiem kwasu traneksamowego niż wyłącznie za pomocą DDAVP/VWF (rekomendacja warunkowa, ⊕○○○). • Panel sugeruje podaż wyłącznie kwasu traneksamowego zamiast podnoszenia poziomu aktywności VWF $\geq 0,5$ IU/ml z użyciem dowolnych środków u pacjentów z VWD typu 1, wyjściowym poziomem aktywności VWF $> 0,3$ IU/ml oraz łagodnym fenotypem krwawień poddawanych drobnym procedurom naruszającym błony śluzowe (rekomendacja warunkowa, ⊕○○○). ◦ Pacjenci z VWD typu 3 wymagają podania koncentratu VWF, aby osiągnąć jakiegokolwiek istotny wzrost aktywności VWF. Stosowanie DDAVP jest w tej populacji przeciwwskazane z uwagi na brak skuteczności. ◦ Wielu pacjentów z VWD typu 2 (w tym VWD 2B) również wymaga leczenia raczej koncentratami VWF niż DDAVP. • Panel sugeruje stosowanie terapii hormonalnej (antykontracepcja dwuskładnikowa lub wkładka domaciczna uwalniająca lewonorgestrel) lub kwasu traneksamowego zamiast DDAVP u kobiet z VWD i obfitymi krwawieniami miesięczkowymi, które nie planują poczęcia (rekomendacja warunkowa, ⊕○○○). • Panel sugeruje stosowanie kwasu traneksamowego zamiast DDAVP w leczeniu kobiet z VWD i obfitymi krwawieniami miesięczkowymi planujących poczęcie (rekomendacja warunkowa, ⊕○○○). • Panel sugeruje użycie kwasu traneksamowego w okresie poporodowym u kobiet z VWD typu 1 lub typu 2 i 3 z niskim poziomem VWF (rekomendacja warunkowa, ⊕⊕○○). <i>Jakość dowodów naukowych i siła rekomendacji: wytyczne używają standardu GRADE w zakresie zaleceń.</i> ⊕○○○ - dowody o bardzo niskiej pewności ⊕⊕○○ - dowody o niskiej pewności ⊕⊕⊕○ - dowody o umiarkowanej pewności ⊕⊕⊕⊕ - dowody o wysokiej pewności

ASH, American Society of Hematology; DDAVP, desmopresyna; dl, decylitr; FVIII, czynnik krzepnięcia VIII; FVIII:C, aktywność prokoagulacyjna czynnika krzepnięcia VIII; IU, jednostki międzynarodowe (ang. international units); ISTH, International Society on Thrombosis and Haemostasis; j.m., jednostki międzynarodowe; MASAC, NBDF's Medical and Scientific Advisory Council; µg, mikrogram; NBDF, National Bleeding Disorders Foundation; NHC, Nordic Hemophilia Council; PTHiT, Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów; rFVIII, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII; rVWF, rekombinowany czynnik von Willebranda (wonikog alfa); WFH, World Federation of Hemophilia; VWD, choroba von Willebranda; VWF, czynnik von Willebranda; VWF:Ag, stężenie czynnika von Willebranda w osoczu krwi; VWF:Rco, aktywność kofaktora ristocetyny

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 2. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Haemate P (osoczopochodny koncentrat czynnika VIII krzepnięcia o proporcji FVIII:VWF co najmniej 2:1)	TAK	„Aktualnie w programie NPLH w oparciu o wyniki postępowań przetargowych należy wskazać, iż dostępne są dwa koncentraty FVIII:VWF, przy czym produkt leczniczy Fandhi dostępny jest bez zawężeń dla wszystkich pacjentów z chorobą VW. Natomiast zastosowanie czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda w proporcji VWF:FVIII co najmniej 2:1 (Haemate P) ograniczone jest do pacjentów spełniających dodatkowo następujące warunki: 1) zagrożenie przeładowaniem czynnika VIII lub 2) brak reakcji na koncentrat czynnika VIII zawierający czynnik von Willebranda o proporcji VWF:FVIII. Zatem patrząc na zapisy określające proponowane wskazania kliniczne do stosowania dla Veyvondi, należy uznać, iż produkt leczniczy Haemate P stanowi jedyny aktywny 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 krwawień”.	Wybór komparatora zgodny z aktualną praktyką kliniczną i statusem refundacyjnym.

3.4. Analiza danych Narodowego Centrum Krwi

Analitycy Agencji wystąpili do Narodowego Centrum Krwi z prośbą o udostępnienie danych dotyczących liczby pacjentów z wrodzoną VWD leczonych w Narodowym Programie Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych. Otrzymane dane, pochodzące z systemu teleinformatycznego SMPT, obejmowały okres od 1 stycznia 2020 roku do 30 marca 2026 roku i dotyczyły liczby pacjentów, ich wieku, masy i typu VWD, stosowanej technologii lekowej wraz ze wskazaniem, daty wygenerowania i odbioru zlecenia, ilości wydanej substancji oraz jej kosztu.

W poniższych tabelach przedstawiono najważniejsze pozyskane dane za pełne lata 2020-2025.

Tabela 3. Liczebność pacjentów z wrodzoną VWD w podziale na rodzaj leczenia – dane NCK za lata 2020-2025

Pacjenci z wrodzoną chorobą von Willebranda leczeni w ramach NLPH							
Rok		2020	2021	2022	2023	2024	2025
Wszystkie typy VWD							
dorośli ogółem		523	514	578	651	746	768
Rodzaj leczenia	domowe - profilaktyka	94	92	110	105	144	151
	domowe - krwawienia	234	158	192	200	233	227
	domowe - ITI	1	-	-	1	-	-
	ambulatoryjne	140	144	158	207	254	265
	szpitalne	174	243	237	275	278	276
VWD typ 1							
dorośli ogółem		338	319	369	407	474	482
Rodzaj leczenia	domowe - profilaktyka	39	27	31	28	45	50
	domowe - krwawienia	134	67	98	60	134	129
	domowe - ITI	-	-	-	-	-	-
	ambulatoryjne	111	103	124	152	178	185
	szpitalne	115	179	168	186	189	189
VWD typ 2							
dorośli ogółem		116	112	138	171	191	209
Rodzaj leczenia	domowe - profilaktyka	17	22	79	28	40	41
	domowe - krwawienia	57	41	96	60	63	69
	domowe - ITI	1	-	-	-	-	-
	ambulatoryjne	22	32	34	48	63	68
	szpitalne	45	47	72	75	72	77
VWD typ 3							
dorośli ogółem		74	86	77	81	90	87
Rodzaj leczenia	domowe - profilaktyka	38	44	47	52	61	61
	domowe - krwawienia	44	50	35	32	39	31
	domowe - ITI	-	-	-	1	-	-
	ambulatoryjne	8	9	10	7	14	14
	szpitalne	14	18	15	16	19	12

FVIII, czynnik VIII krzepnięcia; ITI, indukcja tolerancji immunologicznej; NLPH, Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych; rFVIIa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa; VWD, choroba von Willebranda; VWF, czynnik von Willebranda

Tabela 4. Liczebność pacjentów z wrodzoną VWD w podziale na typ – dane NCK za lata 2020-2025

Pacjenci z wrodzoną chorobą von Willebranda leczeni w ramach NLPH						
Rok	2020	2021	2022	2023	2024	2025
Wszystkie typy VWD						
dorośli ogółem	523	514	578	651	746	768
Stosowany preparat	desmopresyna	117	177	197	216	284
	desmopresyna donosowa	160	-	-	-	-
	koncentrat FVIII:VWF	294	355	407	460	524
	koncentrat rFVIIa	1	1	1	1	1
VWD typ 1						
ogółem	338	319	369	407	474	482
Stosowany preparat	desmopresyna	109	159	175	192	241
	desmopresyna donosowa	148	-	-	-	-
	koncentrat FVIII:VWF	125	178	210	238	277
	koncentrat rFVIIa	-	-	-	-	-
VWD typ 2						
ogółem	116	112	138	171	191	209
Stosowany preparat	desmopresyna	8	18	25	25	45
	desmopresyna donosowa	12	-	-	-	-
	koncentrat FVIII:VWF	100	95	122	149	168
	koncentrat rFVIIa	-	-	-	-	-
VWD typ 3						
ogółem	74	86	77	81	90	87
Stosowany preparat	desmopresyna	-	-	-	-	-
	desmopresyna donosowa	-	-	-	-	-
	koncentrat FVIII:VWF	73	85	76	80	87
	koncentrat rFVIIa	1	1	1	1	1

FVIII, czynnik VIII krzepnięcia; ITI, indukcja tolerancji immunologicznej; NLPH, Narodowy Program Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych; rFVIIa, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIIa; VWD, choroba von Willebranda; VWF, czynnik von Willebranda

Komentarz analityków Agencji

Na dane za 2020 rok, w którym największy odsetek pacjentów stanowiła grupa lecząca krwawienia w warunkach domowych, a zauważalnie mniejsza liczba osób (w porównaniu do lat następnych) – była leczona szpitalnie, wpływ miała pandemia COVID-19.

Największy odsetek wszystkich pacjentów z chorobą von Willebranda, niezależnie od typu choroby, leczonych w ramach NLPH, korzysta z preparatów podawanych w ramach leczenia szpitalnego (poza 2020 rokiem). Najmniejsza grupa osób z VWD jest leczona w trybie profilaktyki domowej. W minionym roku (2025) zbliżona liczba pacjentów była leczona w warunkach szpitalnych i ambulatoryjnych. Od początku analizowanego okresu najbardziej zauważalnie zmniejszył się odsetek chorych leczących krwawienia w trybie domowym, a zwiększył – leczonych w trybie ambulatoryjnym.

Po około 40% pacjentów z VWD typu 1 korzysta z leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego w ramach NLPH, mniej niż 30% w ostatnim roku korzystało z leczenia domowego krwawień, a do 10% - z profilaktyki domowej. W przypadku VWD typu 2 podobny odsetek (po ok. 33% pacjentów) ma leczone krwawienia w trybie domowym i ambulatoryjnym; największa grupa, oscylująca w badanym okresie na poziomie około 40% korzysta z leczenia

szpitalnego. Najmniejszy odsetek, do 20% (poza rokiem 2023) korzystało z profilaktyki domowej. W analizowanym okresie średnio 60% chorych z VWD typu 3 rocznie przyjmowało profilaktykę w trybie domowym, średnio 46% leczył krwawienia w domu, a po kilkanaście procent wymaga leczenia ambulatoryjnego lub szpitalnego. Za rok 2025 odsetek pacjentów przyjmujących profilaktykę był niemal dwukrotnie wyższy niż odsetek osób u których wystąpiło krwawienie leczone w domu. Od 2020 roku zauważalnie wzrósł odsetek pacjentów stosujących profilaktykę domową, zmniejszył się natomiast udział osób przyjmujących leki w celu leczenia krwawień w domu.

Od 2021 zaprzestano stosowania w ramach NLPH desmopresyny donosowej. Jak zaznaczyła udzielająca opinii Agencji prof. Olga Zając-Spychała, decyzja ta wynika z nieskuteczności tych preparatów. Niemal 70% wszystkich pacjentów z chorobą von Willebranda przyjmuje koncentraty FVIII:VWF; do 40% stosuje DDAVP. Wśród chorych z VWD typu 1 od 2021 roku do 50% pacjentów pobiera desmopresynę, odsetek o kilka punktów procentowych wyższy – koncentrat FVIII:VWF. Około 80% pacjentów z VWD typu 2 przyjmuje FVIII:VWF, 20% korzysta z desmopresyny. Niemal wszyscy chorzy z VWD typu 3 (poza jednym pacjentem w każdym roku przyjmującym rFVIIa) przyjmują koncentrat FVIII:VWF – w tej grupie nie stosuje się DDAVP.

3.5. Analiza danych Narodowego Funduszu Zdrowia

W toku prac analitycznych analitycy Agencji pozyskali dane NFZ dotyczące pacjentów z rozpoznaniem choroby von Willebranda (ICD-10: D.68.0), którym udzielono świadczeń z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej lub leczenia szpitalnego. Udostępnione dane pochodziły z lat 2006-2026 i obejmowały m.in.: kod i nazwę produktu, rok udzielenia świadczenia, informacje o płci, grupie wiekowej (młodzież od 12 roku życia oraz dorośli, liczbie pacjentów i liczbie takich samych udzielonych świadczeń, sumarycznej zrefundowanej kwoty, średniej cenie rozliczonej i wadze punktowej. Z pozyskanych danych wyodrębniono dane o hospitalizacjach rozliczanych jako JGP (jednorodnie grupy pacjentów) S05, S06 i S07, udzielonych pacjentom dorosłym w latach 2020-2025. Przedstawiono je w tabeli poniżej.

Komentarz analityków Agencji

Najczęściej pacjentom obu płci z rozpoznaniem choroby von Willebranda udzielano świadczenia S07, tj. hospitalizacji trwającej mniej niż 2 dni (średnio 61,67 razy na rok), najrzadziej – S05, hospitalizacji dłuższej niż 10 dni (średnio 3,67 na rok). Poza świadczeniem S05 z hospitalizacji korzystały częściej kobiety niż mężczyźni; w przypadku procedur S05 i S07 na jednego mężczyznę przypadała większa liczba udzielonych świadczeń, niż na kobietę.

Tabela 5. Wybrane świadczenia udzielone przez NFZ pacjentom z rozpoznaniem ICD-10 D.68.0 w latach 2020-2025

Dorośli pacjenci z chorobą von Willebranda, którym udzielono świadczeń rozliczanych przez NFZ				
Świadczenie	Płeć	Średnia liczba pacjentów/rok	Średnia liczba procedur/rok	Średnia liczba procedur na pacjenta/rok
S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni	kobiety	3,5	3,5	1
	mężczyźni	3,83	4,33	1,13
	razem	3,92	3,67	1,07
S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia	kobiety	16,00	22,33	1,40
	mężczyźni	13,50	10,67	1,27
	razem	17,92	13,33	0,74
S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni	kobiety	74,50	102,17	0,73
	mężczyźni	16,33	21,17	0,77
	razem	45,42	61,67	0,74

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 6. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[Redacted]	inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia <u>Uwaga:</u> W przypadku braku identyfikacji badań dla tak zdefiniowanej populacji chorych, dopuszczono możliwość włączenia do przeglądu badań, w których populację docelową stanowią pacjenci z VWD (bez zawężeń wskazanych 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	Szczegółowy komentarz znajduje się w rozdz. 0 niniejszego opracowania Agencji.
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;	inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia (np. parametry farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne)	-

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	• zdarzenia niepożądane (AEs) ogółem; • AEs prowadzące do przerwania leczenia; • AEs prawdopodobnie związane z leczeniem; • ciężkie AEs ogółem (SAEs); • poważne AEs; • poszczególne AEs; • AEs specjalnego zainteresowania: ○ zdarzenia zakrzepowo-zatorowe; ○ reakcje nadwrażliwości; Immunogenność (wystąpienie inhibitora)		
Typ badań	• przeglądy systematyczne odpowiadające na postawione pytanie kliniczne co najmniej w zakresie populacji (VWD) 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)	-
Inne kryteria	• badania, których wyniki zaprezentowane zostały w wersji pełnotekstowej; • badania opublikowane w języku polskim lub angielskim	• inne niż zdefiniowane w kryteriach włączenia <u>Uwaga:</u> Włączono wyniki jednego nieopublikowanego w czasopiśmie badania dla wonikogu alfa, ze względu na fakt, iż dostępne źródła danych pozwalają na jego ocenę wiarygodności (ang. clinical trial study protocol synopsis).	-

ChPL, Charakterystyka Produktu Leczniczego

4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy dla wnioskowanej technologii lekowej, tj. wonikogu alfa do analizy klinicznej włączono:

- w ramach profilaktyki długoterminowej krwawień (porównanie „bezpośrednie” okresów leczenia):
 - jedno retrospektywne **obserwacyjne badanie Roberts 2025** dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **wonikogu alfa (Veyvondi) vs Haemate P** (profilaktyka u dorosłych pacjentów z VWD; porównanie przed i po zmianie leczenia z Haemate P na Veyvondi);
 - jedno nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, **rejestracyjne badanie kliniczne Leebeek 2022** dot. porównania stosowania wonikogu alfa z historyczną kontrolą – wcześniejszą terapią osoczopochodną u dorosłych pacjentów z VWD;
- w ramach profilaktyki okołozabiegowej (porównanie pośrednie – zestawienie naiwne):
 - jedno nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, **rejestracyjne badanie kliniczne Peyvandi 2019** dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **wonikogu alfa** w profilaktyce krwawień u dorosłych pacjentów z VWD;
 - trzy prospektywne, wieloośrodkowe, nierandomizowane otwarte **badania kliniczne Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011** dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa **Haemate P** w profilaktyce około zabiegowej dorosłych pacjentów z VWD;
- w ramach profilaktyki okółomenstruacyjnej (porównanie „bezpośrednie”):
 - jedno prospektywne, **randomizowane badanie kliniczne III fazy Ragni 2023** (zakładające crossover) dot. oceny skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania **wonikogu alfa**

vs kwas traneksamowy (TXA), w profilaktyce krwawień u kobiet z VWD, dotkniętych ciężkimi krwawieniami miesięczkowymi;

- w ramach leczenia doraźnego krwawień (porównanie pośrednie – zestawienie naiwne):
 - nierandomizowane, prospektywne, wieloośrodkowe, **rejestracyjne badanie kliniczne Gill 2015** dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa stosowania **wonikogu alfa** w leczeniu doraźnym krwawień u dorosłych pacjentów z VWD;
 - prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte **badanie kliniczne Gill 2003** dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa **Haemate P** stosowanego w ramach leczenia doraźnego krwawień w populacji pacjentów z VWD.

Uwzględniono też **trwające, prospektywne, wieloośrodkowe badanie fazy IIIb – Study SHP677-304** (NCT03879135, Takeda 2025, ab. konf. Susen 2026) oceniające **długoterminową skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Veyvondi** (wonikog alfa) zarówno **w profilaktyce, jak i leczeniu doraźnym** krwawień u pacjentów z ciężką postacią VWD (przypisanie równoległe wonikog alfa +/- oktokog alfa).

Dodatkowo, celem ukazania pełnego zakresu danych klinicznych (w tym dot. bezpieczeństwa) włączono **siedem badań obserwacyjnych Sun 2023, Desprez 2021, Machin 2020, Horvais 2026, Laffan 2026a, Laffan 2026b** oraz **TAK-577-4005** (Sinclair 2025; przeprowadzonego na zlecenie EMA w ramach monitorowania bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu, którego celem była ocena częstości występowania reakcji nadwrażliwości, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych oraz powstania inhibitora).

Analitycy Agencji przeprowadzili również wyszukiwanie weryfikacyjne w bazie MEDLINE (via PubMed) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji (*vonicog alfa*, *Veyvondi*) i wnioskowanego wskazania (*von Willebrand disease*, *VWD*). Wyszukiwanie zostało przeprowadzone 21 kwietnia 2026 r.

W wyniku wyszukiwania weryfikacyjnego nie odnaleziono badań wpływających na zmianę wnioskowania przedstawionego w przeglądzie wnioskodawcy, w tym randomizowanych badań klinicznych.

Tabela 7. Skrócowa charakterystyka wybranych badań dla wonikogu alfa włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Roberts 2025 Źródło finansowania: Takeda Pharmaceuticals U.S.A., Inc. (Cambridge, MA, USA)	Typ: retrospektywne badanie obserwacyjne w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej Liczba ośrodków: 11 (USA) Randomizacja: nie Zaslepienie: nd Typ hipotezy: hipoteza opisowa, tj. porównanie wyników klinicznych „przed vs po” rozpoczęciu terapii rVWF u tych samych pacjentów, bez niezależnej, randomizowanej grupy kontrolnej Liczba ramion: ma charakter jednoramiennego badania obserwacyjnego z porównaniem wyników w 2 okresach czasowych (przed i po włączeniu rVWF) u tych samych pacjentów Okres obserwacji: - okres bazowy/wyjściowy (ang. baseline period): do 12 mies. przed rozpoczęciem profilaktyki rVWF (wonikog alfa); - okres leczenia rVWF (ang. rVWF treatment period): do 18 mies. po rozpoczęciu stosowania rVWF	Porównywano dwie okresy leczenia u tych samych pacjentów (n=28), a nie dwie równoległe grupy terapeutyczne. Grupa interwencji (okres leczenia rVWF): - wonikog alfa (Veyvondi / Vonvendi), stosowany jako: - profilaktyka rutynowa (długoterminowa) lub - profilaktyka przerywana (okołomenstruacyjna), - dawkowanie i częstość ustalane indywidualnie przez lekarza prowadzącego (real-world). Grupa kontrolna (okres bazowy/wyjściowy): - leczenie stosowane przed włączeniem rVWF, obejmujące realną praktykę kliniczną danego pacjenta, w szczególności: - wcześniejszą profilaktykę krwawień lub leczenie doraźne, w tym osoczopochodne koncentraty FVIII/VWF – 73,9% pacjentów w kohorcie profilaktyki długoterminowej (głównie Haemate P: 82,4% pacjentów); - inne standardowe metody leczenia stosowane przed zmianą terapii (zgodnie z dokumentacją medyczną). Utracone obserwacje: 4 (17%) z kohorty profilaktyki długoterminowej i 2 (29%) z profilaktyki okołomenstruacyjnej	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 12 lat w momencie rozpoczęcia terapii rVWF (wonikog alfa); - potwierdzone rozpoznanie VWD na podstawie dokumentacji medycznej; - zastosowanie rekombinowanego czynnika von Willebranda (rVWF) w ramach profilaktyki rutynowej lub profilaktyki przerywanej (okołomenstruacyjnej); - dostępność dokumentacji medycznej obejmującej: ≥ 6 mies. okresu wyjściowego (baseline) przed rozpoczęciem rVWF oraz ≥ 6 miesięcy okresu leczenia rVWF (z wyjątkiem zgonu); - leczenie w jednym z 11 wyspecjalizowanych ośrodków leczenia skaz krwotocznych w USA. Kryteria wykluczenia, m.in.: - nabyta choroba VW lub zespół von Willebranda; - udział w innym badaniu klinicznym VWD; - brak wystarczających danych w dokumentacji medycznej uniemożliwiających analizę okresów pre i post.	Nie zdefiniowano formalnego pierwszorzędowego punktu końcowego a wszystkie analizowane punkty końcowe traktowano jako równorzędne miary skuteczności praktycznej terapii rVWF (ang. main outcomes of interest): - roczna częstość krwawień (ABR), w tym: - ABR ogółem (wszystkie krwawienia), - ABR krwawień poważnych (ang. major bleeds), - ABR krwawień łagodnych (ang. minor bleeds); - czas do całkowitego ustąpienia epizodu krwawienia (w godz.); - odsetek pacjentów bez krwawień (ang. zero bleeds); - punkty końcowe dot. zużycia zasobów ochrony zdrowia (HCRU, ang. Healthcare Resource Utilization): - zużycie produktu, - hospitalizacje i długość pobytu, - wizyty ambulatoryjne i w oddziale ratunkowym, - liczba zabiegów chirurgicznych; - profil bezpieczeństwa (zgony, przerwanie leczenia rVWF)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Leebeek 2022 (NCT02973087; badanie 071301) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Baxalta US Inc, a Takeda company; Baxalta Innovations GmbH, a Takeda company	Typ: prospektywne, jednoramienne, wieloośrodkowe, otwarte, nierandomizowane badanie kliniczne fazy III Liczba ośrodków: 32 ośrodki w 9 krajach (ale otrzymano dane od pacjentów z 18 ośrodków) Randomizacja: nd Zaślepienie: nd Typ hipotezy: nd Liczba ramion: 1 Okres obserwacji: 12-18 mies.	Grupa interwencji: wonikog alfa (rVWF)*, n=23: - podgrupa wcześniejszego leczenia doraźnego krwawień: zalecana początkowa dawka wynosiła 50-60 VWF:RCo IU/kg 2x / tydzień; - podgrupa wcześniejszej profilaktyki: dawka i częstotliwość opierały się na wcześniejszej tygodniowej dawce osoczopochodnych koncentratów czynnika von Willebrandta (pdVWF; ±10%), podzielonej na 1-3 infuzje tygodniowo (max. 80 VWF:RCo IU/kg na infuzję); * Dawkowanie rVWF mogło być indywidualizowane (max. 80 VWF:RCo IU/kg) wg dostępnych historycznych danych PK pacjenta, rodzaju/ciężkości wcześniejszych krwawień oraz monitorowania odpowiednich parametrów klinicznych i laboratoryjnych. Utracone obserwacje: 6 (26%)	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat I BMI 15-40 kg/m²; - ciężka choroba von Willebrandta (VWD) z aktywnością VWF:RCo < 20 IU/dL; - potwierdzenie typu VWD na podstawie badania genetycznego i analizy multimetrów; - dodatkowe kryterium dla typu 3 VWD: antygen VWF ≤ 3 IU/dL; - wymóg dokumentacji medycznej: wiarygodne zapisy epizodów krwawień (BE) przez ≥ 12 mies. przed badaniem, wymagających leczenia VWF; <u>Wcześniejsze leczenie doraźne krwawień</u> - leczenie doraźne w momencie rozpoczęcia badania; - udokumentowane ≥ 3 spontaniczne BE w ciągu ostatnich 12 mies. (bez uwzględniania obfitych miesiączek); <u>Wcześniejsza profilaktyka</u> - profilaktyka pdVWF przez ≥ 12 mies. przed rozpoczęciem badania. Kryteria wykluczenia, m.in.: - VWD typu 2N, VWD typu płytkowego lub inne wrodzone lub nabyte zaburzenia krzepnięcia; - historia/obecność przy badaniu przesiewowym inhibitora VWF i/lub inhibitora FVIII; - nadwrażliwość na którykolwiek ze składników leków stosowanych w badaniu; - historia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych.	- 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; - profil bezpieczeństwa (zgony, zdarzenia niepożądane – AEs, ciężkie AEs – SAEs, AEs specjalnego zainteresowania); - immunogenność
Peyvandi 2019 (NCT02283268; badanie 071101) <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Baxalta (part of Shire, Lexington, MA, USA)	Typ: prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III Liczba ośrodków: 14 ośrodków w 10 krajach Randomizacja: nd Zaślepienie: nd Typ hipotezy: nd Liczba ramion: 1 Okres obserwacji: 14 dni po operacji	Grupa interwencji: - wonikog alfa (rVWF; n=15): - rVWF 40-60 IU/kg VWF:RCo 12-24 godz. przed zabiegiem; - Jeżeli FVIII:C osiągał ≥ 30 IU/dL (zabiegi małe) lub ≥ 60 IU/dL (duże) – kolejne dawki rVWF bez rFVIII 1-2 h przed zabiegiem. W przypadku niższych wartości FVIII:C – jednoczesne podanie rVWF + rFVIII (Advate). Indywidualizowane	Kryteria włączenia: - wiek ≥ 18 lat; - ciężka VWD* typu 1, 2A, 2B, 2M, 2N lub 3; - planowany zabieg chirurgiczny (duży, mały lub stomatologiczny); - dla typu 3 choroby VW: 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 stwierdzenia wystąpienia inhibitora VWF/FVIII. Kryteria wykluczenia, m.in.: - stwierdzenie występowania inhibitora VWF lub FVIII; - historia zakrzepicy w wywiadzie; - nadwrażliwość na składniki produktu;	Pierwszorzędowy: - ogólna skuteczność hemostatyczna oceniana w czasie 24 h po podaniu ostatniej dawki rVWF lub zakończeniu badania, którejkolwiek wystąpiło jako pierwsze; Pozostałe (kluczowe): - skuteczność śródooperacyjna oceniana przez chirurga wg 4- stopniowej skali;

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
		dawkowanie pooperacyjne w zależności od PK/PD i rodzaju zabiegu; utrzymanie VWF:RCo > 30-50 IU/dL przez ≥ 48-72 godz. Utracone obserwacje: 0	- zaburzenia immunologiczne. * Ciężka postać VWD definiowana jako: - Typ 1: stężenia VWF:antygen (VWF:Ag) oraz VWF:RCo < 20 IU/dL; - Typ 2A: brak multimerów o wysokiej masie cząsteczkowej oraz stosunek VWF:RCo/VWF:Ag < 0,6 lub typ 2B: identyfikacja specyficznego genotypu lub typ 2M: obecność wszystkich multimerów oraz stosunek VWF:RCo/VWF:Ag < 0,6, lub typ 2N: aktywność FVIII:C < 10% przy potwierdzonej dokumentacji genetycznej; - Typ 3: VWF:Ag ≤ 3 IU/dL.	- śródooperacyjna utrata krwi (rzeczywista vs przewidywana); - PK/PD: zmiana aktywności VWF:RCo, VWF:Ag i endogennego FVIII:C po podaniu rVWF; - profil bezpieczeństwa (AEs, SAEs, zgony, przypadki zakrzepicy żyłnej czy reakcji alergicznych); - immunogenność
Ragni 2023 (NCT02606045) <u>Źródło finansowania:</u> National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), grant numer U01 HL133815–01A1	Typ: prospektywne randomizowane badanie kliniczne III fazy, zakładające crossover Liczba ośrodków: 13 ośrodków klinicznych w USA Randomizacja: tak, 1:1 Zaślepienie: nie, badanie otwarte Typ hipotezy: wyższości (superiority) Liczba ramion: 2 Okres obserwacji: do 24 tyg.	Grupa interwencji: - wonikog alfa (Veyvondi) w pierwszy dzień cyklu w dawce 40 IU/kg m.c.; Grupa kontrolna: - kwas traneksamowy (TXA – Lysteda) w łącznej dziennej dawce wynoszącej 1300 mg 3 x dziennie w 1-5 dniu cyklu; Utracone obserwacje: wonikog alfa vs TXA: 1 (5%) vs 2 (9%), w 1. fazie badania, przed crossover	Kryteria włączenia: - pacjenci w wieku od 13 do 45 lat; - rozpoznanie łagodnej/umiarkowanej postaci VWD; - stwierdzona w wywiadzie aktywność VWF:RCo < 0,50 IU/mL; - stwierdzenie wystąpienia krwawień w wywiadzie; - obfite krwawienia miesięczkowe zdefiniowane jako wynik PBAC > 100 w co najmniej 1 z 2 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 badania (produkty zawierające wyłącznie progesteron były dozwolone). Kryteria wykluczenia, m.in.: - inne niż VWD zaburzenia krzepnięcia; - przebyte epizody zakrzepicy; - ciąża lub karmienie piersią; - stosowanie hormonalnej antykoncepcji (z wyj. progesteronu) w ostatnich 3 mies.; - małopłytkowość (<100 000/μl); - leczenie immunomodulujące lub eksperymentalne;	Pierwszorzędowy: - redukcja wyniku w skali PBAC (Pictorial Blood Assessment Chart) o 40 pkt do 5. dnia po dwóch cyklach leczenia każdą z interwencji; Pozostałe (kluczowe): - obecność krwotoków (tzw. zalewania); - nasilenie miesiączki, ciężkość i długość cyklu; - jakość życia (SF-36, Ruta, CES-D, HRQoL-14) i satysfakcja pacjentek; - profil bezpieczeństwa (zgony, AEs, SAEs, krwawienia, zakrzepica, reakcje alergiczne)

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
			• zabieg chirurgiczny w ciągu ostatnich 8 tygodni; • jednoczesne stosowanie leków wpływających na hemostazę (przeciwpłytkowych, antykoagulantów, aspiryny, NLPZ, dekstranu); • niedawne leczenie preparatami hemostatycznymi (DDAVP, krioprecypitat, krew, osocze, preparaty VWF); • brak możliwości przestrzegania procedur badania; • niedoczynność tarczycy (podwyższone TSH); • nieleczony niedobór żelaza; • choroby nerek w wywiadzie.	
Gill 2015 (NCT01410227, badanie 071001) <u>Źródło finansowania:</u> Baxalta	Typ: prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie kliniczne fazy III z zastosowaniem schematu krzyżowego (crossover*) *Crossover zastosowano wyłącznie w części farmakokinetycznej (PK), a nie w ocenie skuteczności klinicznej. Liczba ośrodków: wieloośrodkowe (USA, Włochy, Polska i Holandia) Randomizacja: tak, ale tylko w przypadku crossover dla PK Zaślepienie: pojedyncze, ale tylko w przypadku crossover dla PK Typ hipotezy: nd Liczba ramion: 1 Okres obserwacji: 12 mies. dla leczenia doraźnego krwawień	Grupa interwencji: wonikog alfa (rVWF; n=37) – leczenie doraźne: • dawki 40-60 IU/kg (krwawienia małe/umiarkowane), • do 80 IU/kg (krwawienia ciężkie); Pierwsza infuzja: rVWF + rekombinowany FVIII (rFVIII) a kolejne dawki bez rFVIII, o ile utrzymywano hemostatyczne FVIII:C. Utracone obserwacje: bd (brak klasycznego <i>lost to follow-up</i> wśród leczonych)	Kryteria włączenia: • wiek: 18-65 lat, • rozpoznanie: VWD typ 3 lub ciężki typ 1 oraz typy 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), • leczenie koncentratem VWF z powodu ≥1 epizodu krwawienia w ciągu 12 mies. przed włączeniem do badania. Kryteria wykluczenia, m.in.: • występowanie inhibitora VWF lub FVIII; • zaburzenia immunologiczne; • zdarzenia zakrzepowo-zatorowe.	Pierwszorzędowy: • skuteczność hemostatyczna leczenia krwawień, oceniana jako odsetek pacjentów z średnią oceną skuteczności <2,5 (4-stopniowa skala Hemostatic efficacy rating scale*) Pozostałe (kluczowe): • zużycie koncentratu rVWF/rFVIII / liczba infuzji potrzebnych do opanowania krwawienia; • dawki rVWF i rFVIII, • odsetek krwawień opanowanych za pomocą 1 infuzji leku; • profil bezpieczeństwa (AEs, SAEs, immunogenność, wystąpienie zakrzepicy). *4-stopniowa skala skuteczności hemostatycznej, w której lekarz porównywał rzeczywistą liczbę infuzji rVWF/rFVIII z liczbą infuzji przewidywaną do opanowania krwawienia: doskonała (1), dobra (2), umiarkowana (3), brak (4).

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Study SHP677-304 <i>(NCT03879135, Takeda 2025, ab. konf. Susen 2026)</i> <u>Źródło finansowania:</u> Takeda Development Center Americas, Inc.; Baxalta Innovations GmbH	Typ: prospektywne, wieloośrodkowe, otwarte badanie fazy IIIb Liczba ośrodków: 23 ośrodki (w USA, Austrii, Francji, Niemczech, Włoszech, Holandii, Rosji, Hiszpanii, Turcji) Randomizacja: nd Zaslepienie: nd Typ hipotezy: nd Liczba ramion: badanie jednoramienne, wielokohortowe, nieporównawcze. Okres obserwacji: min. czas obserwacji – 12 mies.; po jego upływie 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 max. przez 3 lata (w zależności od tego, co nastąpiło wcześniej).	Badanie uwzględniało analizę 6 kohort (n=40) – grup terapeutycznych (w tym kohorty 1-4 dot. profilaktyki; kohorty 5-6 dot. leczenia doraźnego) – patrz opis dot. populacji. Grupa interwencji: - wonikog alfa (rVWF) 40-60 IU/kg i.v. - profilaktyka: 1-2x/tydzień, możliwość eskalacji dawki do maks. 80 IU/kg, - leczenie doraźne „on-demand” krwawień zależy od typu choroby oraz nasilenia krwawienia - Szczegółowe informacje w zakresie interwencji i jej dawkowania znajdują się w AKL wnioskodawcy – Tabela 70. - indywidualne ustalenie dawki profilaktycznej Advate (oktokogu alfa) oraz wonikogu alfa (rVWF) musiało zostać uprzednio uzgodnione ze sponsorem badania Utracone obserwacje: po 2 (<12%) pacjentów w kohortach profilaktyki i leczenia krwawień	Kryteria włączenia: - kryterium kwalifikacji do badania stanowiło wcześniejsze ukończenie badań Leebeek 2022 (071301) lub NCT02932618¹ (071102) lub w przypadku nowych chorych rozpoznanie VWD, z udokumentowaną wcześniejszą ekspozycją na koncentraty czynnika FVIII/VWF stosowane jako leczenie doraźne na co najmniej rok przed włączeniem do badania; Kryteria wykluczenia, m.in.: - schorzenia inne niż VWD i skazy krwotoczne; - potwierdzona reakcja nadwrażliwości na wonikog alfa Kohorty w badaniu: - kohorta 1: dorośli uczestnicy Leebeek 2022, którzy kontynuowali leczenie bez zmiany dawki rVWF; - kohorta 2: dorośli uczestnicy Leebeek 2022, którzy rozpoczęli badanie z mniejszą dawką rVWF ze względu na fakt, iż w okresie ostatnich 6 mies. ww. badania nie odnotowano u nich ciężkich epizodów krwawienia; - kohorta 3: młodzież (12 do <18 lat), która uczestniczyła w badaniu 071102 w kohorcie chorych otrzymujących wonikog alfa w ramach leczenia doraźnego krwawień, u których w ramach SHP677-304 wdrożono leczenie profilaktyczne krwawień stosowane 1-2 razy w tygodniu; - kohorta 4: nowi uczestnicy badania, zarówno dorośli, jak i młodzież (12 do <18 lat), którzy zmienili cel terapii z doraźnego leczenia na długoterminową profilaktykę krwawień z zastosowaniem leku wonikog alfa 1x w tyg.; - 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 Leebeek 2022, którzy w poprzednim badaniu otrzymywali profilaktykę krwawień i zmieniali cel terapii na leczenie doraźne krwawień.	Pierwszorzędowy: - roczna częstość krwawień spontanicznych (sABR) obliczona wg danych zebranych w ciągu pierwszych 12 mies. terapii rVWF (profilaktyka krwawień); Pozostałe (kluczowe): - bezpieczeństwo (AEs, SAEs, występowanie zdarzeń zakrzepowatorowych czy reakcji nadwrażliwości),; - immunogenność; - zużycie rVWF; - klinicznie istotne zmiany parametrów życiowych i parametrów laboratoryjnych w porównaniu z wartościami wyjściowymi

Szczegółowe opisy wskazanych w tabeli badań dla wonikogu alfa oraz badań dla komparatora znajdują się w rozdziałach 16.3 i 16.4, AKL wnioskodawcy.

¹ ClinicalTrials.gov ID NCT02932618. A Study of Recombinant Von Willebrand Factor (rVWF) With or Without ADVATE in Children With Severe Von Willebrand Disease (VWD). Głównym celem badania była ocena skuteczności, działań niepożądanych i tolerancji wonikogu alfa (rVWF) +/- Advate (oktokog alfa), w leczeniu i kontroli niechirurgicznych incydentów krwawienia u dzieci (<18 r.ż.) z ciężką dziedziczną VWD. Badanie nieuwzględnione w ChPL Veyvondi.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena poprawności przeglądu systematycznego

W ramach przeglądu systematycznego dot. skuteczności klinicznej i praktycznej oraz bezpieczeństwa terapii wonikogiem alfa (rVWF) w zapobieganiu i leczeniu krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych z chorobą von Willebranda (VWD), wnioskodawca dokonał przeszukania dowodów naukowych w bazach głównych Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier) i The Cochrane Library z datą odcięcia: 23 października 2025 r. a następnie 9 kwietnia 2026 r. (aktualizacja jako uzupełnienie wymagań minimalnych). Przeszukano również rejestry badań klinicznych oraz strony internetowe agencji regulatorowych.

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji dodatkowo potwierdziło ww. wnioski.

Ocena jakości badań pierwotnych

Wnioskodawca dokonał oceny wiarygodności oraz jakości włączonych do analizy badań pierwotnych zgodnie z wytycznymi Agencji oraz Cochrane Collaboration.

Włączone do przeglądu badania charakteryzują się ogólnie niską do umiarkowanej jakością dowodów naukowych, ponieważ dominują badania jednoramienne i obserwacyjne, a jedyne randomizowane badanie kliniczne (crossover) – Ragni 2023 – obarczone jest wysokim ryzykiem błędu systematycznego zgodnie z RoB2.

Szczegółowa ocena jakości i wiarygodności włączonych badań została przedstawiona w AKL wnioskodawcy, rozdz. 16.5.

Ograniczenia jakości badań pierwotnych według wnioskodawcy

Wnioskodawca wskazuje, że ograniczenia poszczególnych badań włączonych do analizy wynikają głównie z jednoramiennego i obserwacyjnego charakteru, braku randomizacji i grup kontrolnych, porównań historycznych oraz małych liczebności prób, co znacząco ogranicza ich wartość dowodową.

Komentarz analityków Agencji

Poza ograniczeniami wskazanymi przez wnioskodawcę warto zwrócić uwagę na ograniczoną moc statystyczną i selekcyjny charakter populacji badań jednoramiennych, heterogeniczność definicji punktów końcowych, ryzyko błędu informacyjnego w zakresie uwzględnionych danych rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, niekompletność dokumentacji medycznej i w większości retrospektywne zbieranie danych) oraz niewystarczającą czułość danych w zakresie bezpieczeństwa długoterminowego, co dodatkowo osłabia wiarygodność dowodów.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

Ograniczenia syntezy według wnioskodawcy

- brak randomizowanych badań klinicznych umożliwiających przeprowadzenie porównania pośredniego przez wspólną grupę referencyjną (Veyvondi) z wybranym komparatorem;
- porównanie Veyvondi vs Haemate P oparto na badaniu pre/post (Roberts 2025), co ogranicza możliwość bezpośredniego wnioskowania porównawczego; dodatkowo w analizie profilaktyki okołomenstruacyjnej istotnym ograniczeniem jest minimalna liczba pacjentek wcześniej leczonych Haemate P oraz bardzo mała liczebność próby badawczej (n=7);
- porównanie Veyvondi vs Haemate P w zakresie profilaktyki okołozabiegowej i leczenia doraźnego oparto na niezależnym, niedopasowanym zestawieniu danych (ang. naïve comparison), bez możliwości oceny istotności statystycznej; a dodatkowym ograniczeniem są istotne różnice w populacjach badań (zakres wieku i ciężkości choroby), co wymaga ostrożnej interpretacji wyników;
- różnice w definicjach i raportowaniu punktów końcowych uniemożliwiały porównanie części danych, ograniczając ocenę efektywności klinicznej;
- w żadnej z włączonych prób klinicznych przedstawiających wyniki efektywności klinicznej dla Haemate P nie oceniano jakości życia chorych.

Komentarz analityków Agencji

W ramach przedstawionej analizy klinicznej nie odnaleziono rzetelnych porównań bezpośrednich z uwzględnieniem randomizowanych badań klinicznych z grupą kontrolną (RCT) dla wonikogu alfa vs komparator – Haemate P. Przedstawione przez wnioskodawcę porównania oparto głównie na badaniach jednoramiennych oraz obserwacyjnych (z porównaniem okresu przed zastosowaniem wnioskowanej technologii – wyniki pre-/post test). W zakresie oceny skuteczności czy bezpieczeństwa wnioskowanej technologii w profilaktyce okołozabiegowej i leczeniu doraźnym krwawień, zastosowano niedopasowane, jakościowe zestawienie danych (naïve comparison), bez możliwości przeprowadzenia analiz statystycznych oceniających istotność różnic.

Odnotowano też istotne różnice w charakterystyce populacji, definicji i sposobu raportowania punktów końcowych czy liczebności prób (mała liczba uczestników) włączonych przez wnioskodawcę badań. Kwestie te uniemożliwiały pełne zestawienie części danych i ograniczały porównywalność wyników (np. poprzez podatność wyników na wpływ pojedynczych obserwacji). Badania dot. wonikogu alfa obejmowały głównie dorosłych chorych z ciężką postacią VWD (głównie typ 3), natomiast badania dla Haemate P dot. populacji bardziej heterogenicznych pod względem wieku i stopnia ciężkości choroby. Dodatkowo różnice w sposobie raportowania bezpieczeństwa (np. liczba zdarzeń vs liczba pacjentów z AEs, infuzje vs choroby) utrudniają bezpośrednie porównanie profilu bezpieczeństwa obu technologii. Warto też podkreślić, że większość badań ma krótki okres obserwacji, co wpływa na ograniczoną możliwość oceny długoterminowego bezpieczeństwa wonikogu alfa. Zdarzenia niepożądane (AEs) takie jak zakrzepica czy kumulacja FVIII w praktyce długoterminowej, ale i immunogenność mogą być niedoszacowane. Profil bezpieczeństwa opiera się głównie na braku sygnału, a nie na mocy statystycznej.

Jak podkreśla również wnioskodawca, nie odnaleziono porównywalnych danych dot. jakości życia dla Haemate P, co uniemożliwia ocenę względnych korzyści terapii w tym istotnym z perspektywy pacjenta obszarze.

W wielu analizowanych przez wnioskodawcę badaniach, wonikog alfa był stosowany razem z FVIII, TXA lub innymi interwencjami, co mogłoby mieć wpływ na jednoznaczne przypisanie obserwowanego efektu klinicznego wyłącznie wonikogowi alfa.

Przedstawiona przez wnioskodawcę synteza danych wskazuje na dominację badań obserwacyjnych bez aktywnego komparatora. Badania te charakteryzowały się głównie brakiem randomizacji i kontrolnej grupy terapeutycznej (np. Haemate P) a decyzje terapeutyczne (np. dawka, czas leczenia, skojarzenia z FVIII/TXA) były podejmowane indywidualnie przez lekarza prowadzącego. Kwestia ta ogranicza możliwość wiarygodnego porównania skuteczności wonikogu alfa wobec rzeczywistego komparatora – Haemate P. Ponadto, brak centralnej, zaślepionej oceny skuteczności zwiększa ryzyko biasu obserwatora, szczególnie w badaniach rzeczywistej praktyki klinicznej finansowanych przez producenta.

Nie odnaleziono też opracowań wtórnych, które uwzględniałyby ocenę skuteczności/bezpieczeństwa wnioskowanej technologii i potwierdzałyby wnioskowanie w ramach przedstawionej analizy wnioskodawcy.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

W danym rozdziale opracowania Agencji przedstawiono **wyniki porównania wonikogu alfa z analizowanym komparatorem Haemate P w kontekście profilaktyki długoterminowej** (wyniki pre- i post-: Roberts 2025, Leebeek 2022), **profilaktyki okołozabiegowej** (zestawienie jakościowe: Peyvandi 2019 vs badania dla komparatora – Thompson 2004, Lethagen 2007, Gill 2011) **oraz leczenia doraźnego krwawień** (zestawienie jakościowe: Gill 2015 vs Gill 2003). Opisano również długofalowe wyniki dla wonikogu alfa w ramach profilaktyki i leczenia doraźnego krwawień u pacjentów z ciężką postacią VWD (Study SHP677-304; +/- oktokog alfa) oraz rzeczywistej praktyki klinicznej ze szczególnym uwzględnieniem bezpieczeństwa wnioskowanej technologii (Sun 2023, Desprez 2021, Machin 2020, Horvais 2026, Laffan 2026a, Laffan 2026b oraz TAK-577-4005 - Sinclair 2025).

Wnioskodawca odnosi się również do wyników randomizowanego badania klinicznego z crossover – Ragni 2023 dla porównania wonikogu alfa (rVWF) vs kwas traneksamowy (TXA) w ramach profilaktyki okołomenstruacyjnej. W związku z tym, że TXA nie jest komparatorem dla wnioskowanej technologii medycznej odstąpiono od szczegółowego opisu wyników tego badania w niniejszym raporcie. Należy podkreślić, że zastosowanie wonikogu alfa nie doprowadziło do całkowitej normalizacji wskaźnika PBAC (pierwszorzędowy punkt końcowy) w grupie kobiet leczonych a efekt nie był istotny klinicznie, niemniej jednak zaobserwowano jego redukcję oraz zmniejszenie częstości epizodów „zalewania”. Badanie nie wykazało jednoznacznej przewagi wonikogu alfa nad TXA w zakresie skuteczności klinicznej. Nie odnotowano też poważnych sygnałów bezpieczeństwa a AEs były zgodne z profilem znanym dla rVWF.

Szczegółowe wyniki znajdują się w AKL wnioskodawcy, rozdz. 16.3.1.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa vs Haemate P w profilaktyce długoterminowej/rutynowej

Wyniki porównawczej oceny skuteczności i bezpieczeństwa **wonikogu alfa (Veyvondi) vs osoczipochodnego koncentratu ludzkiego czynnika von Willebranda (VWF) i FVIII – Haemate P**, przeprowadzono w oparciu o retrospektywne badanie obserwacyjne **Roberts 2025** oraz prospektywne, wieloośrodkowe, rejestracyjne badanie kliniczne **Leebeek 2022** w ramach rutynowej profilaktyki.

Wyniki ww. badań Roberts 2025 i Leebeek 2022 podkreślają, że oceniana technologia wonikog alfa (rVWF) wykazuje co najmniej porównywalną a w części analiz – lepszą skuteczność w porównaniu z Haemate P, szczególnie w redukcji rocznej liczby krwawień (ABR) ogółem i krwawień poważnych oraz zwiększeniu odsetka pacjentów bez żadnych krwawień. Profil bezpieczeństwa wonikogu alfa w obu badaniach był akceptowalny i korzystny, bez sygnałów zwiększonego ryzyka względem leczenia osoczipochodnymi koncentratami VWF/FVIII, przy braku immunogenności w badaniu rejestracyjnym. Oba badania pozwalają na uzupełniającą, ale raczej pośrednią, ocenę skuteczności i profilu bezpieczeństwa wonikogu alfa w odniesieniu do komparatora Haemate P, przy uwzględnieniu odmiennych założeń metodologicznych i populacyjnych obu analiz.

Roberts 2025

Badanie Roberts 2025 zostało przeprowadzone w 11 ośrodkach badawczych (USA) celem ocena skuteczności i bezpieczeństwa podania wonikogu alfa w długoterminowej profilaktyce krwawień (i okołomenstruacyjnej) u pacjentów z VWD, przedstawiając porównanie przed i po zmianie leczenia z osoczipochodnych koncentratów FVIII zawierających VWF na wonikog alfa (dwa różne punkty czasowe: 12 mies. przed podaniem wonikogu alfa [rVWF] – okres bazowy i po rozpoczęciu terapii – okres leczenia rVWF [do 18 mies.]). Udział Haemate P wynosił ponad 82%, dlatego też przyjęto, że przedstawione w badaniu Roberts 2025 dane w okresie bazowym odpowiadają wielkości efektów zbliżonych do tych, obserwowanych w ramach leczenia Haemate P, podczas gdy te uzyskane w punkcie czasowym określanym jako okres leczenia rVWF odpowiadają wielkości efektów obserwowanych w wyniku podania leku Veyvondi (wonikog alfa).

Badanie Roberts 2025 należy klasyfikować jako obserwacyjne **badanie skuteczności praktycznej**, oceniające efekty stosowania wonikogu alfa w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej, a nie jako badanie skuteczności klinicznej.

Populację docelową badania stanowili pacjenci w wieku ≥ 12 lat z potwierdzonym rozpoznaniem VWD, którzy otrzymali wonikog alfa w ramach profilaktyki długoterminowej (mediana wieku: 51 lat) lub okołomenstruacyjnej (profilaktyka przerywana, mediana wieku: 31 lat). Wśród 30 uczestników badania, ok. 77% pacjentów (n=23) otrzymywało profilaktykę długoterminową, a ok. 23% pacjentek (n=7) – profilaktykę okołomenstruacyjną.

W ramach profilaktyki długoterminowej (n=23) większość uczestników stanowiły kobiety (ponad 52%), głównie z VWD typu 2 (ponad 43%). Średni czas wcześniejszej profilaktyki wynosił 3,5 roku (najczęściej stosowany produkt Haemate P), natomiast średni ABR przed zmianą leczenia to 8,5. Średnia tygodniowa dawka początkowa wonikogu alfa wynosiła 125,7 IU/kg/tydzień a uczestnicy otrzymywali średnio 1,9 infuzji/tydzień (wlewy zarówno w domu, jak i w oddziale centrum leczenia hemofilii – HTC). Odnotowano niewielkie zmniejszenie dawki w czasie obserwacji (o ok. 3,4 IU/kg). Kwas aminokapronowy był najczęściej stosowanym lekiem towarzyszącym w okresie profilaktyki wonikogiem alfa (ok. 61%), ale stosowała go mniejsza liczba uczestników niż w okresie bazowym (ponad 78%).

W przypadku profilaktyki okołomenstruacyjnej (n=7), dominowała VWD typu 1, jak i 2 (po ok. 43%), natomiast u większości pacjentek rozpoznano wcześniej niedokrwistość (ok. 86%) a wcześniejsza profilaktyka lekiem Haemate P była stosowana wyłącznie u 1 pacjentki. Średnia dawka początkowa wonikogu alfa to 43,0 IU/kg (która wzrosła o 6,2 IU/kg w okresie badania), a podanie odbywało się zwykle w trakcie menstruacji. Terapia żelazem była najczęściej stosowanym lekiem towarzyszącym (u ok. 57%), ale stosowało ją mniej uczestniczek w okresie leczenia wonikogiem alfa niż w jakimkolwiek okresie przed rozpoczęciem ww. leczenia (ponad 71%).

Ocena skuteczności

W badaniu Roberts 2025 w zakresie skuteczności praktycznej analizowano, m.in. roczny wskaźnik krwawień (ABR, w tym krwawień ogółem, krwawień poważnych i łagodnych), liczbę chorych, u których nie zaobserwowano wystąpienia krwawienia (ang. zero bleeds) oraz czas do ustąpienia krwawienia. Wyniki zostały przedstawione w podgrupach w zależności od typu profilaktyki (długoterminowa vs okołomenstruacyjna) i zastosowanego leczenia (Haemate P vs wonikog alfa). Analizę przeprowadzono dla 28 chorych łącznie, dla których dostępne były jednocześnie dane w okresie 12 mies. okresu bazowego oraz dane zgromadzone w okresie 18 mies. od rozpoczęcia terapii wonikogiem alfa.

Wskaźnik **ABR ogółem** uległ **istotnej statystycznie i klinicznie redukcji o 53% w ramach profilaktyki długoterminowej podczas leczenia wonikogiem alfa vs leczenie w okresie bazowym Haemate P** (średnia ABR ogółem = 1,5 w grupie rVWF vs 3,2 w grupie Haemate P; wskaźnik ABR=0,47; p<0,001). Może mieć to związek z równie istotną statystycznie i klinicznie redukcją ABR o 82% dla krwawień poważnych (średnia ABR ogółem = 0,2 w grupie rVWF vs 1,1 w grupie Haemate P; wskaźnik ABR=0,18; p<0,001). Nie zaobserwowano istotnej statystycznie różnicy w zakresie redukcji ABR dla krwawień łagodnych (p = 0,382). Większość krwawień w ramach profilaktyki długoterminowej, zarówno w okresie stosowania Haemate P, jak i podczas leczenia wonikogiem alfa, miała charakter epizodyczny oraz spontaniczny.

Średni czas do ustąpienia krwawienia skrócił się w okresie leczenia wonikogiem alfa w porównaniu do okresu bazowego, natomiast odchylenie standardowe (SD) w obu grupach jest blisko 2x większe niż średnia, co może oznaczać bardzo dużą zmienność danych.

Trzeba zwrócić uwagę, że **liczba pacjentów, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia** (ang. zero bleeds) **zwiększyła się w okresie leczenia wonikogiem alfa blisko 10-krotnie** w stosunku do wartości w okresie bazowym (4,5% vs 45,5%) w ramach profilaktyki długoterminowej.

W ramach profilaktyki okołomenstruacyjnej, dane dot. krwawień były dostępne u 6 z 7 zakwalifikowanych do badania pacjentek. Brak istotnych statystycznie wyników ze względu na bardzo małą liczebność próby badawczej.

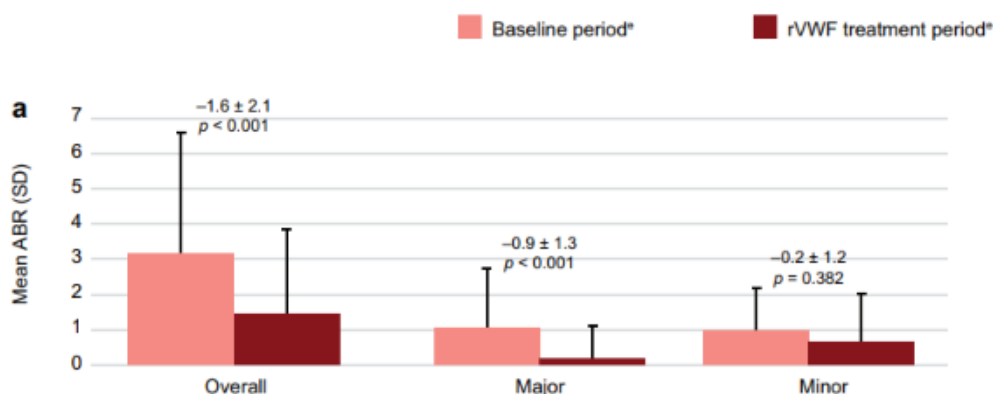
Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli oraz na rysunku poniżej.

Tabela 8. Wyniki skuteczności profilaktyki wonikogiem alfa vs profilaktyki Haemate P, wg Roberts 2025

Punkt końcowy	Rodzaj profilaktyki	N*	Haemate P	wonikog alfa (rVWF)	wartość p
			średnia (SD)	średnia (SD)	
ABR ogółem	długoterminowa	22	3,2 (3,4)	1,5 (2,3)	p<0,001
	okołomenstruacyjna	6	0,7 (0,5)	0,6 (0,8)	0,382
ABR dla krwawień poważnych	długoterminowa	22	1,1 (1,6)	0,2 (0,9)	p<0,001
	okołomenstruacyjna	6	0,2 (0,4)	0,0 (0,0)	0,688
ABR dla krwawień łagodnych	długoterminowa	22	1,0 (1,2)	0,7 (1,3)	0,382
	okołomenstruacyjna	6	0,3 (0,5)	0,4 (0,8)	1,000
czas do ustąpienia krwawienia [godz.]	długoterminowa	22	58,8 (108,7)	46,6 (108,4)	bd
	okołomenstruacyjna	6	36,0 (bd)	bd	bd

Punkt końcowy	Rodzaj profilaktyki	N*	Haemate P	wonikog alfa (rVWF)	wartość p
			średnia (SD)	średnia (SD)	
liczba chorych bez krwawień (zero bleeds)	długoterminowa	22	n (%)	n (%)	bd
			1 (4)	10 (45)	
	okołomenstruacyjna	6	2 (33)	3 (50)	bd

*Spośród pacjentów uprzednio stosujących profilaktykę krwawień (profilaktyka długoterminowa, n=17 oraz profilaktyka okołomenstruacyjna, n=1) odpowiednio 82,3% i 100% chorych stosowało Haemate P w grupie profilaktyki długoterminowej oraz profilaktyki około menstruacyjnej.



Rysunek 1. Roczny wskaźnik krwawień (ABR) ogółem, profilaktyka długoterminowa, wg Roberts 2025

Wykres pochodzi z: Roberts 2025. Wykres przedstawia średnie wartości ABR z odchyleniem standardowym (SD) w okresie bazowym (rok przed terapią rVWF) i w okresie profilaktyki rVWF (1,5 roku od rozpoczęcia terapii rVWF) dla krwawień ogółem (overall), poważnych (major) i łagodnych (minor).

Ocena bezpieczeństwa

Ocena profilu bezpieczeństwa terapii wonikogiem alfa nie była kluczowym punktem końcowym badania Roberts 2025. Przedstawiono jedynie dwa punkty końcowe, tj. zgony oraz przerwanie leczenia.

Wyniki w zakresie oceny bezpieczeństwa terapii wonikogiem alfa wskazują, że w ramach profilaktyki długoterminowej ok. 17% badanych (n=14) przerwało leczenie. Wśród głównych powodów były zgon (n=2), redukcja krwawień (n=1) oraz nasilenie krwawień (n=1). Żaden z ww. zgonów nie był związany z VWD czy leczeniem wonikogiem alfa (jeden zgon z powodu COVID-19 w przebiegu raka płuca st. IV; drugi zgon to nagła śmierć sercowa i encefalopatia wątrobową wtórna do choroby wątroby).

W ramach profilaktyki okołomenstruacyjnej, w trakcie leczenia wonikogiem alfa, ok. 29% pacjentów (n=2) przerwało terapię z powodu wystąpienia redukcji liczby krwawień (na wniosek lekarza prowadzącego).

Leebeek 2022

Badanie **Leebeek 2022** było rejestracyjnym, prospektywnym, otwartym badaniem klinicznym fazy III, które zrealizowano ostatecznie w 18 ośrodkach, w 9 krajach, w okresie od listopada 2017 r. do lipca 2020 r. Miało charakter wewnątrz-indywidualnego porównania, tj. skuteczność rVWF (wonikogu alfa) oceniano poprzez **porównanie wyników z okresu leczenia profilaktycznego rVWF z historycznymi danymi medycznymi pacjentów** (okres 12 mies. przed włączeniem, otrzymujący uprzednio leczenie doraźne lub profilaktykę krwawień). Planowany okres leczenia profilaktycznego rVWF wynosił 12 mies. (z możliwością kontynuacji do 18 mies. w celu zachowania ciągłości leczenia).

Liczba uczestników badania objętych leczeniem rVWF to **23 pacjentów ≥18 lat z ciężką (VWF:RCo < 20 IU/dl) postacią VWD**, z czego 13 osób stanowili wcześniej leczeni doraźnie VWF a 10 osób – wcześniej leczeni profilaktycznie osoczopochodnymi koncentratami czynnika von Willebranda (pdVWF). Mediana wieku w grupie wcześniej leczonej doraźnie wyniosła 30 lat, z kolei w grupie stosującej wcześniej profilaktykę – 34 lata. W obu grupach większość stanowili pacjenci z VWD typu 3 (ok. 76-80%). W obu grupach odnotowano bardzo niskie wyjściowe aktywności VWF i FVIII.

Interwencją było **dożylne leczenie profilaktyczne rVWF (wonikog alfa)**, gdzie w grupie wcześniej leczonej doraźnie początkowa dawka wyniosła 50 ±10 IU/kg VWF:RCo dwa razy w tygodniu a w grupie zmiany leczenia profilaktycznego – dawka i częstotliwość były dostosowane do wcześniejszego schematu pdVWF (tj. 1-3 infuzje/tydz., max. 80 IU/kg na infuzję). Dawkowanie mogło być indywidualnie modyfikowane w zależności od odpowiedzi klinicznej, PK/PD oraz występowania krwawień „z przełamania”. Dopuszczano stosowanie rFVIII oraz leków przeciwfibrinolitycznych w leczeniu ww. krwawień oraz krwawień okołoperacyjnych.

Ocena skuteczności

W badaniu Leebeek 2022, w zakresie skuteczności klinicznej analizowano, m.in. częstość krwawień spontanicznych (w tym ABR wymagających leczenia krwawień spontanicznych w ocenie badacza – sABR), liczbę krwawień (w tym „krwawień z przełamania”, czyli tych które występują mimo prowadzonej profilaktyki), liczbę chorych, u których nie doszło do wystąpienia krwawienia (ang. zero bleeds) oraz zużycie rVWF.

W grupie chorych poddanych wcześniej leczeniu doraźnemu, **sABR uległ istotnej statystycznie i klinicznie redukcji o 91,5% w wyniku wdrożenia profilaktyki rVWF** (współczynnik sABR: 0,085; 95%CI: 0,021; 0,346). Średni sABR zmniejszył się z 6,54 (95%CI: 2,52; 17,00) do 0,56 (95%CI: 0,15; 2,05). Blisko **85% pacjentów w tej grupie** (11/13 osób), **poddanych profilaktyce rVWF nie miało żadnego leczonego krwawienia spontanicznego**.

Z kolei w grupie wcześniejszej profilaktyki, **średni sABR uległ redukcji o 45% w wyniku wdrożenia profilaktyki rVWF** (współczynnik sABR: 0,550; 95% CI: 0,086; 3,523), **ale zmiana ta nie była istotna statystycznie**. Średni wskaźnik sABR w porównywanych grupach profilaktyki zmniejszył się z 0,51 (95%CI: 0,04; 6,31) do 0,28 (95%CI: 0,02; 3,85). **70% pacjentów** w tej grupie (7/10 osób), **zmieniających profilaktykę na rVWF nie odnotowało żadnego leczonego krwawienia spontanicznego**.

Krwawienia obserwowane w trakcie badania były głównie śluzówkowe i okołomenstruacyjne, wszystkie u pacjentów z VWD typu 3. Nie obserwowano krwawień z OUN ani z przewodu pokarmowego. Krwawienia „z przełamania” były rzadkie, w większości łagodne lub umiarkowane, skutecznie kontrolowane pojedynczymi dodatkowymi infuzjami rVWF, a ocena hemostatycznej skuteczności leczenia wg badacza była w przeważającej mierze dobra lub doskonała. Najczęstsze były spontaniczne krwawienia śluzówkowe, rzadziej krwawienia stawowe, a wszystkie krwawienia „z przełamania” wystąpiły u pacjentów z VWD typu 3.

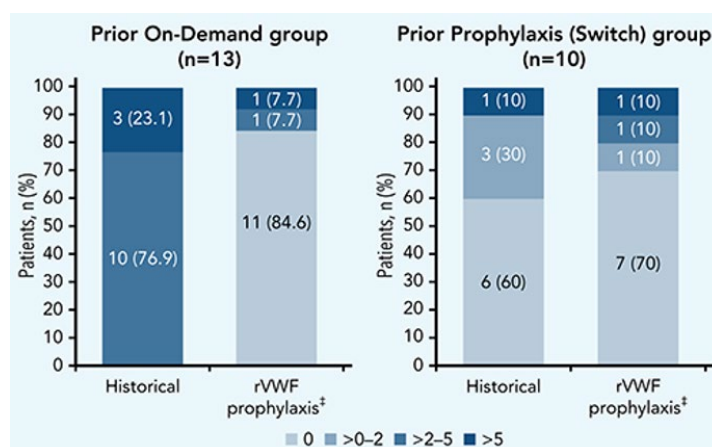
Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli i na rysunku poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 5.2.1.

Tabela 9. Wyniki skuteczności profilaktyki wonikogiem alfa w grupach historycznych wcześniejszego leczenia doraźnego i profilaktyki pdVWF, wg Leebeek 2022

Porównania	Punkty końcowe	Grupa wcześniej leczona doraźnie, n = 13	Grupa przechodząca z profilaktyki pdVWF, n = 10
Dane historyczne ≥ 12 mies. przed badaniem	liczba leczonych krwawień spontanicznych	201	50
	średni sABR (95%CI) ^a	6,54 (2,52; 17,00)	0,51 (0,04; 6,31)
Profilaktyka rVWF (w trakcie badania)	liczba leczonych krwawień spontanicznych	9	18
	średni sABR (95%CI) ^a	0,56 (0,15; 2,05)	0,28 (0,02; 3,85)
Profilaktyka rVWF vs dane historyczne	współczynnik sABR (95%CI)	0,085 (0,021; 0,346)	0,550 (0,086; 3,523)
	zmiana % sABR (95% CI) ^b	-91,5 (-97,9; -65,4)	-45 (-91,4; 252,3)

a) Oszacowano z wykorzystaniem uogólnionego liniowego modelu mieszanego dla pełnego zestawu analitycznego do 12. mies. Uwzględniono wyłącznie krwawienia leczone koncentratami VWF. Sześć krwawień o nieznanym przyczynie (4 historyczne w grupie doraźnej oraz 2 w okresie badania w grupie przechodzącej z jednej profilaktyki na drugą) zaklasyfikowano jako spontaniczne.

b) Zmianę % sABR obliczono bezpośrednio na podstawie współczynnika sABR (RR): $100 \times (RR - 1)$.



Rysunek 2. Krwawienia spontaniczne, wymagające leczenia wg Leebeek 2022

Wykres pochodzi z: Leebeek 2022 (poster). Przedstawia odsetek pacjentów w poszczególnych kategoriach częstości krwawień spontanicznych, zarówno w okresie historycznym, jak i w trakcie badania – profilaktyka rVWF. W okresie historycznym (> 12 mies. przed włączeniem do badania) żaden z pacjentów z grupy uprzednio leczonej doraźnie nie miał wartości sABR równej 0 ani w przedziale >0-2.

Profilaktyczne zużycie rVWF opierało się głównie na schemacie **2 infuzji tygodniowo**, który u większości pacjentów okazał się wystarczający, a konieczność intensyfikacji leczenia dot. jedynie pojedynczych przypadków. Średnie tygodniowe dawki rVWF były porównywalne pomiędzy grupami, przy jednoczesnej obserwowanej zmienności indywidualnej w realizacji planowanych infuzji. **Średnia tygodniowa dawka przeliczona na masę ciała wynosiła** odpowiednio **98,6 i 94,0 IU/kg** w grupie wcześniejszego leczenia doraźnego i w grupie przechodzącej z profilaktyki pdVWF. Ponad **80% pacjentów zrealizowało $\geq 70\%$ planowanych infuzji**. Natomiast zakres **compliance był szeroki** (grupa wcześniejszego leczenia doraźnego: 36-100% i grupa wcześniejszej profilaktyki pdVWF: 67-100%), co może wskazywać na istotną zmienność indywidualną w przestrzeganiu schematu leczenia, mimo relatywnie wysokiej adherencji.

Ocena bezpieczeństwa

Wyniki badania rejestracyjnego Leebeek 2022 wskazują na **możliwie korzystny profil bezpieczeństwa wonikogu alfa (rVWF)**, gdzie większość zdarzeń niepożądanych (AEs) miała charakter łagodny lub umiarkowany, ciężkie i poważne AEs były rzadkie i niezwiązane z leczeniem, nie obserwowano immunogenności ani nowych istotnych sygnałów bezpieczeństwa.

W trakcie badania **17 z 23 pacjentów (ok. 74%) doświadczyło co najmniej jednego AEs** a łącznie zgłoszono 41 zdarzeń w populacji poddanej profilaktyce rVWF. Zgłoszono 3 ciężkie AEs u trzech pacjentów a wszystkie zostały przez badaczy uznane za **niezwiązane z leczeniem rVWF** (uraz po upadku – hospitalizacja, zakażenie układu moczowego, zaostrzenie reumatoidalnego zapalenia stawów). **Nie odnotowano zgonów** ani zdarzeń zagrażających życiu uczestników badania.

Jedno zgłoszone AEs, tj. ból głowy o umiarkowanym nasileniu, zostało ocenione jako potencjalnie związane z leczeniem rVWF i doprowadziło do przerwania udziału pacjenta w badaniu (ale ustąpiło po odstawieniu rVWF). Nie zgłoszono AEs uznanych za związane z rFVIII ani procedurami badania.

U **dwóch pacjentów (ok. 9%) zgłoszono AEs sklasyfikowane jako zdarzenia o szczególnym znaczeniu**, tj. zdarzenie zakwalifikowane jako **reakcja nadwrażliwości** (swędząca wysypka) oraz zdarzenie zakwalifikowane jako **incydent zakrzepowo-zatorowy** (plamica pourazowa). Oba zdarzenia były łagodne i uznane za niezwiązane z rVWF.

W trakcie badania nie stwierdzono rozwoju przeciwciał wiążących ani neutralizujących przeciw VWF ani FVIII. Nie wykazano również powstawania przeciwciał przeciwko białkom śladowym związanym z produkcją rVWF.

4.2.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa vs Haemate P w profilaktyce okołozabiegowej

Wnioskodawca mając na uwadze dostępność danych klinicznych dla analizowanej technologii i komparatora w ramach profilaktyki okołozabiegowej przedstawił **pośrednią ocenę porównawczą skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa vs Haemate P w oparciu o naiwne/jakościowe zestawienie wyników jednoramiennych badań**: prospektywnego, wieloośrodkowego, rejestracyjnego badania klinicznego dla wnioskowanej technologii – **Peyvandi 2019** (n=15) oraz trzech prospektywnych, wieloośrodkowych i otwartych badań klinicznych dla komparatora – **Thompson 2004** (n=39), **Lethagen 2007** (n=29), **Gill 2011** (n=42).

Przed zestawieniem danych porównawczych przeprowadzono jakościową ocenę heterogeniczności klinicznej, wskazując na umiarkowane różnice w populacjach i metodyce badań. Wybrane punkty końcowe wspólne dla zestawienia to:

- skuteczność hemostatyczna² (wyrażana w formie odsetka [95%CI] krwawień dla którego uzyskano dobrą lub doskonałą odpowiedź na leczenie),
- zużycie produktu na zabieg (IU/kg; mediana),
- wybrane parametry profilu bezpieczeństwa (głównie AEs, SAEs, zgony, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, immunogenność; liczba/odsetek zdarzeń).

Trzeba mieć na uwadze, że interpretacja wyników tego zestawienia **wymaga istotnej ostrożności**, ze względu na brak badań bezpośrednich – wspólnego komparatora, heterogeniczność populacji i małe liczebności prób, różnice metodologiczne oraz niemożność przeprowadzenia formalnej syntezy statystycznej. Poziom wiarygodności dowodów należy uznać za ograniczony.

² Uzyskanie dobrej lub doskonałej skuteczności hemostatycznej oznaczało klinicznie adekwatną kontrolę krwawienia w okresie okołozabiegowym, bez istotnej nadmiernej utraty krwi i bez konieczności dodatkowych interwencji hemostatycznych; punkt ten oceniano jakościowo przez badacza lub chirurga i traktowano jako miarę sukcesu klinicznego leczenia.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Skuteczność hemostatyczna obu technologii jest wysoka i zbliżona, **bez możliwości formalnego wnioskowania o różnicach statystycznych**. W badaniu Peyvandi 2019, wszystkie zabiegi chirurgiczne uzyskały dobrą lub doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej (100% [95%CI: 89,1; 100]). W badaniach dla komparatora raportowano zbliżone wyniki, tj. Lethagen 2007 i Thompson 2004 – 100% [95%CI: 89; 100] oraz Gill 2011 – 91,4% [95%CI: 78,5; 97,6].

Zużycie wonikogu alfa było niższe niż Haemate P, szczególnie widoczne **w zabiegach małych**, jednak bez formalnej korekty różnic w populacji i schematach leczenia. W badaniu Peyvandi 2019, mediana całkowitej dawki wonikogu alfa na zabieg, wynosiła odpowiednio dla zabiegów dużych 307,6 IU/kg masy ciała chorego oraz 119,9 IU/kg dla zabiegów małych. Analogiczne dane dla komparatora w badaniu Lethagen 2007 wynosiły odpowiednio 448,5 IU/kg i 238,5 IU/kg masy ciała dla dużych i małych zabiegów chirurgicznych. W przypadku badania Gill 2011, całkowite zużycie produktu Haemate P na zabieg wynosiło odpowiednio 241 IU/kg i 292 IU/kg dla dużych i małych zabiegów chirurgicznych. Liczba infuzji na zabieg, w szczególności w zakresie dużych zabiegów, była porównywalna.

W kontekście profilu bezpieczeństwa, we wszystkich analizowanych badaniach **nie odnotowano żadnych zgonów lub przypadków wystąpienia inhibitora lub dane były niepełne**. Częstość występowania **AEs ogółem wydaje się być wyższa po stronie komparatora Haemate P**, natomiast trzeba mieć na uwadze zróżnicowaną liczebność populacji uwzględnionej w badaniach (szczególnie zauważalna różnica dla Peyvandi 2019 vs Gill 2011: 40% vs 86%). **Częstość SAEs wydaje się być porównywalna** między badanymi technologiami (ok. 13-14%). W badaniu dla wnioskowanej technologii, odnotowano **wystąpienie jednego przypadku zdarzenia zakrzepowo-zatorowego**, podczas gdy w badaniach dla Haemate P nie raportowano takich zdarzeń.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 7.1.2.

Tabela 10. Zestawienie jakościowe dla porównania wonikog alfa vs Haemate P w ramach profilaktyki okołozabiegowej

Punkty końcowe		wonikog alfa	Haemate P		
		Peyvandi 2019, n=15	Thompson 2004, n=39	Lethagen 2007, n=29	Gill 2011, n=42
Skuteczność kliniczna					
skuteczność hemostatyczna ogółem (95%CI)		100 (81,9; 100)	100 (89; 100) ^a	100 (89; 100)	91,4 (78,5; 97,6)
Zużycie produktu [mediana]					
dawka początkowa, IU/kg	zabiegi duże	bd	81,9	66,5	55,5
	zabiegi małe	bd	82,8	62,2	114,3
dawka podtrzymująca, IU/kg	zabiegi duże	bd	61,2	49,7	39,7
	zabiegi małe	bd	46,8	39,2	36,3
liczba infuzji / zabieg	zabiegi duże	7,5	bd	7	10
	zabiegi małe	3	bd	3	9,5
całkowite zużycie /zabieg, IU/kg	zabiegi duże	307,6	bd	448,5	241
	zabiegi małe	119,9	bd	238,5	292
Bezpieczeństwo, n (%)					
zgony		0 (0)	bd	bd	0 (0)
AEs ogółem		6 (40)	24 (57)	21 (75)	30 (86)
SAEs ogółem		2 (13)	3 (7)	bd	5 (14)
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe		1 (7)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
immunogenność (wystąpienie inhibitora)		0 (0)	bd	0 (0)	bd

a) 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.

AEs, zdarzenia niepożądane; CI, przedział ufności; IU (ang. International Unit), jednostka międzynarodowa; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane

4.2.3. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa vs Haemate P w leczeniu doraźnym krwawień

W związku z brakiem badań bezpośrednio porównujących wonikog alfa i Haemate P w leczeniu doraźnym krwawień, wnioskodawca przedstawia jakościowe zestawienie wyników pochodzących z jednoramiennych, otwartych badań klinicznych dla obu technologii, tj. **Gill 2015** (n=37) dla wonikogu alfa oraz **Gill 2003** (n=33) dla Haemate P.

Przeprowadzono formalną ocenę heterogeniczności klinicznej, wskazując na umiarkowane istotne różnice pomiędzy badaniami w zakresie populacji, ciężkości choroby i raportowania wyników, co też uzasadnia rezygnację z analizy ilościowej na rzecz zestawienia opisowego/jakościowego. Wybrane punkty końcowe wspólne dla zestawienia to:

- skuteczność hemostatyczna epizodów krwawienia (wyrażana w formie odsetka [95%CI] krwawień dla którego uzyskano dobrą lub doskonałą odpowiedź na leczenie),
- zużycie produktu na epizod krwawienia (IU/kg; mediana),
- wybrane parametry profilu bezpieczeństwa (głównie AEs, SAEs, zgony, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe, immunogenność; liczba/odsetek zdarzeń).

Podobnie jak w przypadku zestawienia jakościowego dla profilaktyki okołozabiegowej, tak i dla leczenia doraźnego, interpretacja wyników **wymaga istotnej ostrożności**, ze względu na brak badań bezpośrednich – wspólnego komparatora, heterogeniczność populacji i małe liczebności prób, różnice metodologiczne oraz niemożność przeprowadzenia formalnej syntezy statystycznej. Poziom wiarygodności dowodów należy uznać za ograniczony.

Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

Zarówno wonikog alfa (Gill 2015), jak i Haemate P (Gill 2003), charakteryzują się **wysoką skutecznością kliniczną w leczeniu doraźnym, ze zbliżonymi wartościami wskaźnika skuteczności hemostatycznej**. W badaniu Gill 2015 we wszystkich analizowanych epizodach krwawień (192) uzyskano dobrą lub doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej (100% [95%CI: 98,1; 100]). W badaniu dla komparatora – Gill 2003 – w 98% [95%CI: 88,1; 100] epizodów krwawień (52/53) uzyskano dobrą lub doskonałą ocenę skuteczności hemostatycznej.

Zestawienie danych **może wskazywać na niższe zużycie jednostek VWF na epizod krwawienia w przypadku wonikogu alfa w porównaniu z Haemate P**, przy zachowaniu porównywalnej skuteczności hemostatycznej. Mediana dawki rVWF na epizod krwawienia zgodnie z badaniem Gill 2015 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 przypadku badania dla komparatora, ze względu na odmienny sposób prezentacji danych, wnioskodawca przyjął konserwatywne założenie, że 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 – łączna dawka produktu na epizod krwawienia wynosiła 141 VWF:RCo IU/kg masy ciała.

Uwzględnione zestawienie danych może sugerować, że **obie technologie wiążą się z wystąpieniem AEs, natomiast ze względu na odmienny sposób prezentacji danych porównanie ich liczebności jest utrudnione**. Przykładowo w badaniu Gill 2015 odnoszono się do liczby infuzji produktu, podczas których zaobserwowano AEs ogółem (n=125) a w przypadku badania Gill 2003 podano, że 10 (ok. 33%) chorych doświadczyło wystąpienia jakiegokolwiek AEs. Nie stwierdzono wystąpienia zdarzeń zakrzepowo-zatorowych w czasie trwania obserwacji, w obu analizowanych przypadkach. Brak jednoznacznych sygnałów zwiększonego ryzyka bezpieczeństwa.

Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 7.2.2.

Tabela 11. Zestawienie jakościowe dla porównania wonikogu alfa vs Haemate P w ramach leczenia doraźnego

Punkty końcowe	wonikog alfa	Haemate P
	Gill 2015, n=37	Gill 2003, n=33
Skuteczność kliniczna		
skuteczność hemostatyczna ogółem (95%CI)	100 (98,1; 100)	98 (88,1; 100)
Zużycie produktu ogółem [mediana; bez względu na nasilenie krwawienia]		
dawka rVWF/ epizod krwawienia, IU/kg	46,5	67 / 74 ^a
dawka rFVIII /epizod krwawienia, IU/kg	33,6	nd
liczba infuzji /krwawienie	1	2

Punkty końcowe	wonikog alfa	Haemate P
	Gill 2015, n=37	Gill 2003, n=33
Bezpieczeństwo, n (%)		
zgony	bd	bd
AEs prowadzące do przerwania leczenia	bd	0 (0)
AEs ogółem	125 ^b	10 (33)
AEs prawdopodobnie związane z leczeniem	8 ^b	bd
SAEs ogółem	1 (3) ^b	2 (7)
zdarzenia zakrzepowo-zatorowe	0 (0)	0 (0)
Immunogenność (wystąpienie inhibitora)	0 (0)	bd

a) dawka początkowa:/dzienna dawka podtrzymująca; b) dotyczy liczby infuzji produktu podczas których zaobserwowano dany punkt końcowy AEs, zdarzenia niepożądane; CI, przedział ufności; IU (ang. International Unit), jednostka międzynarodowa; SAEs, ciężkie zdarzenia niepożądane

4.2.4. Wyniki długoterminowej skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa wonikogu alfa

W zakresie oceny **długoterminowej skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa wonikogu alfa** w profilaktyce i leczeniu krwawień u pacjentów z VWD wykorzystano wyniki prospektywnego, jednoramiennego, wieloośrodkowego, otwartego badania klinicznego fazy 3b o akronimie **SHP677-304** (NCT0387135). Dodatkowe dane pochodzą z analizy post-hoc Susen 2026, obejmującej 1-3 lata profilaktyki u dorosłych z ciężką postacią VWD

Badanie SHP677-304 obejmowało 4 podgrupy pacjentów leczonych w ramach profilaktyki krwawień oraz 2 podgrupy w ramach leczenia doraźnego krwawień. Do badania kwalifikowano osoby, które ukończyły wcześniejsze badania 071301 lub 071102, lub nowych uczestników, którzy chcieli przejść na profilaktykę wonikogiem alfa (wymóg m.in. ≥ 12 lat i co najmniej roczne leczenie doraźne innym lekiem VWF – wg opisu warunków udziału).

Szczegółowy opis ww. kohort znajduje się w tabeli ze skrótowną charakterystyką włączonych badań dla ocenianej technologii – rozdz. 4.1.1.1. niniejszego raportu oraz w AKL wnioskodawcy – rozdz. 8.

Do badania zakwalifikowano 40 uczestników, ale 35 z nich 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 5 i 6 oceniającej skuteczność leczenia doraźnego krwawień do badania włączono odpowiednio 16 i 2 pacjentów.

Aby zachować spójność z kryteriami włączenia do analizy, przedstawiono jedynie wyniki z kohort 1,2, 4 oraz 6, obejmujących dorosłych pacjentów z VWD.

Wonikog alfa był stosowany profilaktycznie (1-2x na tydzień) lub doraźnie, w dawce 40-60 IU/kg z możliwością eskalacji do 80 IU/kg.

Cały okres obserwacji obejmował czas od rozpoczęcia leczenia wonikogiem alfa do zakończenia udziału pacjenta w badaniu (min. 12 mies.; max. 3 lata); w analizie post-hoc (Susen 2026) okres ten odpowiadał 1-3 lat profilaktyki, z maksymalną obserwacją do około 36 mies.

Pierwszorzędowym punktem końcowym była **roczna częstość krwawień spontanicznych (sABR)** obliczona na podstawie danych zebranych w ciągu pierwszych 12 mies. terapii wonikogiem alfa (profilaktyka krwawień). Drugorzędowym punktem końcowym było głównie **bezpieczeństwo** (AEs, SAEs, występowanie zdarzeń zakrzepowo-zatorowych czy reakcji nadwrażliwości oraz immunogenność), ale analizowano również **zużycie rVWF** (liczba infuzji/średnia liczba infuzji tygodniowo; zużycie rVWF w przeliczeniu na masę ciała).

Dostępne dane wskazują, że **długoterminowa profilaktyka wonikogiem alfa prowadzi do trwałego obniżenia sABR, w tym znaczącej redukcji liczby krwawień u pacjentów wcześniej leczonych doraźnie, przy utrzymaniu korzystnego profilu bezpieczeństwa i braku sygnałów immunogenności lub ryzyka zakrzepowego** w obserwacji sięgającej kilku lat.

Ocena skuteczności klinicznej

Profilaktyka

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. Analizowaną populację stanowiło 14 dorosłych i 3 pacjentów pediatrycznych. Autorzy badania przedstawili wyniki jako średnia (SD) dla populacji ogółem oraz jako mediana w populacji dorosłych.

W populacji młodzieży i dorosłych (>12 lat) otrzymujących profilaktykę w ciągu pierwszych 12 mies. trwania badania, średnia sABR (SD) stosujących wonikog alfa wyniosła 1,79 (2,35) a mediana sABR u dorosłych wyniosła 1. W całym okresie obserwacji, średnia (SD) sABR wyniosła 1,30 (1,97) a mediana u dorosłych to 0,51.

Wskaźniki sABR pozostawały niskie i stabilne w czasie.

W kohorcie pacjentów przechodzących z leczenia doraźnego na profilaktykę (kohorta 4), wyjściowa średnia sABR (SD) wyniosła 7,2 (6,26) a mediana sABR – 5. Po 12 mies. profilaktyki średnia sABR uległa redukcji do 3,02 (mediana: 2,99) a w całym okresie obserwacji do 2,11 (mediana: 1,36). Zmiana średniej sABR w porównaniu do wartości wyjściowej wyniosła: -4,178 w pierwszych 12 mies. oraz -5,09 w całym okresie badania.

Większość pacjentów leczonych w ramach profilaktyki miała **≤2 krwawienia rocznie, a 35% pozostawało bez krwawień w całym okresie obserwacji**. Czas do pierwszego spontanicznego krwawienia (mediana) wynosił 110-249 dni w zależności od schematu dawkowania (1-2 razy w tygodniu), co wskazuje na utrzymaną skuteczność profilaktyczną. Ogólna skuteczność hemostatyczna w leczeniu epizodów krwawień była najczęściej oceniana jako doskonała.

W ramach analizy post-hoc Susen 2026 wykazano **utrzymanie niskiego sABR u pacjentów kontynuujących terapię** w ramach profilaktyki oraz **znaczną redukcję sABR względem danych historycznych u pacjentów wcześniej leczonych doraźnie**.

Średnia liczba infuzji wonikogu alfa wynosiła 235,8 na pacjenta, przy czym wykonywano średnio 1,63 infuzji na tydzień (u ponad 76% pacjentów: 1 do <2 infuzji/tydz.). Szacowana średnia dawka tygodniowa to 83,8 IU/kg, a dawka na infuzję: 52,5 IU/kg. Średnia dawka rVWF na epizod krwawienia wynosiła 78,3 IU/kg (mediana: 52,4 IU/kg). **Zużycie rVWF było stabilne w czasie i porównywalne między dorosłymi a młodzieżą.**

Leczenie doraźne

W leczeniu doraźnym większość epizodów krwawień **osiągała ocenę doskonałą w zakresie skuteczności hemostatycznej**, jednak autorzy badania nie przedstawili pełnych danych liczbowych pozwalających na ilościowe porównania skuteczności między pacjentami lub w czasie.

Większość krwawień wymagała 1-2 infuzji wonikogu alfa na epizod (mediana: 1) a średnia dawka rVWF na krwawienie wynosiła 57,1 IU/kg (mediana 50 IU/kg). W części epizodów stosowano skojarzenie z FVIII (Advate, oktokog alfa), zwykle 1-2 infuzje na epizod.

Ocena bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa pozostawał korzystny również w obserwacji wieloletniej (do ok. 3 lat).

W ramach długofalowej obserwacji w wyniku leczenia profilaktycznego i doraźnego nie odnotowano żadnych zgonów, AEs prowadzących do przerwania leczenia, inhibitorów VWF/FVIII, reakcji nadwrażliwości i incydentów zakrzepowo-zatorowych. AEs ogółem występowały często, głównie o nasileniu łagodnym a SAEs nie były uznane za związane z leczeniem.

Do najczęściej występujących AEs w terapii wonikogiem alfa należały zaburzenia przewodu pokarmowego, infekcje i zakażenia oraz urazy, zatrucia i powikłania procedur medycznych. Najczęstszymi AEs w kohortach pacjentów leczonych wonikogiem alfa i/lub Advate w ramach profilaktyki krwawień były ból głowy i infekcja COVID-19.

Szczegółowe informacje znajdują się AKL wnioskodawcy – rozdz. 8.3. i 8.4., jak również w dokumencie przygotowanym przez wnioskodawcę do uzupełnień wymagań minimalnych – rozdz. 7.2. (Odpowiedź na wym. min. 2026).

4.2.5. Wyniki skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa w ramach rzeczywistej praktyki klinicznej

Zgodnie z uwzględnionymi w AKL wnioskodawcy badaniami Sun 2023, Desprez 2021, Machin 2020, Horvais 2026, Laffan 2026a, Laffan 2026b oraz TAK-577-4005 - Sinclair 2025, w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej u dorosłych (≥ 18 lat) z VWD, **wonikog alfa jest stosowany głównie okołozabiegowo oraz doraźnie i w tych zastosowaniach uzyskuje wysokie odsetki ocen dobrej/doskonałej skuteczności hemostatycznej** (np. 97% zabiegów w Desprez 2021; 100% w zabiegach w Laffan 2025a; oraz wysoką skuteczność kontroli krwawienia doraźnie w badaniu Sun 2023 i Laffan 2025b).

Profil bezpieczeństwa w analizowanych RWE **był zasadniczo zgodny z oczekiwanym z rejestracyjnych badań klinicznych**: w badaniach skuteczności raportowano brak zdarzeń zakrzepowo-zatorowych / nadwrażliwości / inhibitorów, a w dedykowanej analizie AEs szczególnego zainteresowania (TAK-577-4005; min. 7 dni obserwacji po podaniu) częstości nadwrażliwości i zakrzepicy o łagodnym charakterze wynosiły po 1% w populacji zgodnej ze wskazaniem, przy braku inhibitorów VWF/FVIII i braku ciężkich zdarzeń w tych kategoriach. Nie zgłaszano istotnych sygnałów bezpieczeństwa ani zwiększonego ryzyka ciężkich działań niepożądanych.

RWE Sun 2023

Badanie Sun 2023 jest retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym (Europa) dot. oceny skuteczności i bezpieczeństwa wonikogu alfa w leczeniu doraźnym, w zapobieganiu i/lub leczeniu krwawień okołozabiegowych u dorosłych pacjentów ($n=91$) z VWD (lub objawowym niskim VWF). Analiza danych dotyczyła 12 mies. przed pierwszym podaniem wonikogu alfa oraz 3-12 miesięcy po (do zgonu, utraty obserwacji lub zakończenia badania).

Wyniki tej analizy wskazują na praktycznie całkowite opanowanie krwawienia u 93% (14/15) pacjentów w grupie leczenia doraźnego krwawień. W przypadku grupy poddanej profilaktyce lub leczeniu około-zabiegowemu, ocena skuteczności była trudna ze względu na to, że w ponad połowie analizowanych przypadków – ustąpienie krwawienia nie było ostatecznie oceniane (otrzymywali rVWF profilaktycznie w celu zapobiegania krwawieniom a nie ich ustąpieniu).

Analiza bezpieczeństwa terapii wonikogiem alfa wskazuje na jej akceptowalny profil, tj. brak zgonów, zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, reakcji nadwrażliwości i inhibitorów po rozpoczęciu leczenia. Pojedyncze zdarzenie zakrzepowe wystąpiło przed zmianą terapii na rVWF.

RWE Desprez 2021

Badanie Desprez 2021 jest retrospektywnym, wieloośrodkowym badaniem obserwacyjnym (dane z 7 ośrodków, Francja) oceniającym skuteczność i bezpieczeństwo rVWF w profilaktyce i/lub leczeniu krwawień okołozabiegowych u dorosłych pacjentów z VWD.

Populację docelową stanowiło 55 dorosłych pacjentów z VWD, gdzie wykonano łącznie 63 zabiegi chirurgiczne (30 dużych, 33 małe). Wskazania do stosowania wonikogu alfa były zgodne z aktualną praktyką (m.in. brak skuteczności lub przeciwwskazania do DDAVP).

Skuteczność hemostatyczna ogółem została oceniona jako doskonała/dobra w przypadku 97% zabiegów chirurgicznych ($n=61$). Zużycie leku było niższe niż w badaniach III fazy (odmienna struktura populacji – niska liczebność chorych z VWD typu 3): mediana 108 IU/kg w przypadku dużych zabiegów i 37 IU/kg w małych zabiegach).

Nie odnotowano zdarzeń zakrzepowo-zatorowych, przeładowania FVIII i istotnych AEs. Wystąpił jeden zgon po 4 mies. w badaniu, ale związany z progresją nowotworu i niezwiązany z leczeniem.

RWE Horvais 2026

Badanie Horvais 2026 to retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne (z 5 ośrodków, Francja) poddające analizie dane hospitalizacyjne z lat 2019-2022. Oceniało rzeczywistą praktykę kliniczną leczenia krwawień dorosłych pacjentów z VWD ($n=126$) oraz przygotowania do procedur diagnostycznych i zabiegowych, porównując zużycie różnych czynników VWF, profil kliniczny pacjentów oraz koszty terapii rVWF względem koncentratów osoczo pochodnych VWF (w tym Haemate P).

Skuteczność była oceniana pośrednio (hospitalizacje, procedury, krwawienia), nie odnotowano różnic istotnych klinicznie między metodami leczenia. W zakresie zużycia VWF odnotowano brak istotnych różnic statystycznych a jedynie zaobserwowano tendencję do niższego zużycia na korzyść rVWF (np. 39,15 vs 61,87 IU/kg/rok dla Veyvondi vs Haemate P).

RWE Laffan 2026a

Badanie Laffan 2026a to retrospektywne, wieloośrodkowe badanie obserwacyjne z Wielkiej Brytanii, które analizowało dane 20 dorosłych pacjentów z wrodzoną VWD w ramach profilaktyki i leczenia okołozabiegowego (duże i małe zabiegi), którzy otrzymali po raz pierwszy Veyvondi i dla których posiadano ≥ 3 mies. okres obserwacji.

Skuteczność hemostatyczna we wszystkich analizowanych zabiegach (100%) została oceniona jako dobra lub doskonała. Odnotowano 3 łagodne zdarzenia pooperacyjne (w tym 1 zakrzepica żył głębokich kończyny dolnej), uznane za niezwiązane z rVWF; brak reakcji anafilaktycznych.

RWE Laffan 2026b

Badanie Laffan 2026b to retrospektywne, wieloośrodkowe przeprowadzone na terenie Wielkiej Brytanii badanie obserwacyjne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo wonikog alfa w leczeniu doraźnym krwawień (spontanicznych oraz pourazowych) u dorosłych pacjentów z VWD (n=12).

Skuteczność hemostatyczna była bardzo wysoka. We wszystkich epizodach leczonych wonikogiem alfa uzyskano kontrolę krwawienia, a następnie całkowite jego ustąpienie. Lekarze ocenili efekt terapeutyczny jako doskonały lub dobry w 100% przypadków. Wonikog alfa okazał się skuteczny również u pacjentów uprzednio nieskutecznie leczonych innymi koncentratami (pdVWF/FVIII lub rFVIII), u których zmiana terapii na rVWF prowadziła do opanowania krwawienia.

Leczenie doraźne miało krótki czas trwania i umiarkowane zużycie leku (średnio ok. 2-3 infuzje, ok. 30-35 IU/kg na infuzję, czas leczenia <2 dni), co odzwierciedla praktyczną użyteczność w warunkach klinicznych.

Wonikog alfa był stosowany głównie w monoterapii lub z TXA, a konieczność suplementacji FVIII występowała rzadko, co jest spójne z jego profilem farmakologicznym.

Nie zgłoszono AEs związanych z leczeniem ani w okresie leczenia krwawień, ani w obserwacji przed rozpoczęciem terapii, co może potwierdzać korzystny profil bezpieczeństwa w RWE.

Badanie TAK-577-4005 - Sinclair 2025

Badanie TAK-577-4005 to retrospektywne, międzynarodowe badanie bezpieczeństwa wonikogu alfa na wniosek EMA (30 ośrodków, 6 krajów Europy - analiza danych medycznych po wprowadzeniu leku do obrotu).

Do badania TAK-577-4005 kwalifikowano pacjentów w wieku ≥ 18 lat z rozpoznaniem VWD, którzy otrzymywali Veyvondi +/- rekombinowany czynnik VIII. Analizą objęto chorych, dla których dostępne były dane w okresie co najmniej 7 dni po podaniu leku. Przebadano 100 dorosłych pacjentów z VWD (87 leczonych zgodnie z zarejestrowanym wskazaniem dla Veyvondi).

W badaniu oceniono ryzyko wystąpienia AEs specjalnego zainteresowania, takich jak: reakcje nadwrażliwości, zdarzenia zakrzepowo-zatorowe oraz powstawanie/wystąpienie inhibitorów.

Nie zgłoszono żadnych ciężkich AEs związanych z reakcjami nadwrażliwości oraz ze zdarzeniami zakrzepowo-zatorowymi (jedynie po jednym przypadku AEs o łagodnym charakterze). Nie zgłoszono również żadnych zdarzeń związanych z powstawaniem inhibitorów VWF lub FVIII, w tym SAEs.

RWE Machin 2020

Badanie Machin 2020 to retrospektywne, jednośrodkowe badanie obserwacyjne (USA) dla porównania wonikogu alfa vs Humate P (Haemate P). Populację docelową stanowiło 12 kobiet z VWD (11 z typem 1 oraz jedna pacjentka z typem 2B) otrzymujących profilaktykę krwotoków poporodowych. Trzeba mieć na uwadze, że ta populacja jest dość specyficzną i nie odzwierciedla relatywnie wnioskowanego wskazania.

Częstość krwotoku poporodowego była podobna między grupami (Veyvondi: 33,3% vs Haemate P: 16,7%; brak istotności statystycznej). Żadna pacjentka nie wymagała transfuzji krwi.

Nie odnotowano żadnych zgonów i zdarzeń zakrzepowych a zgłaszane powikłania porodowe nie wymagały interwencji chirurgicznej.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Celem analizy zadeklarowanym przez wnioskodawcę była ocena opłacalności produktu Veyvondi (wonikog alfa) w porównaniu z alternatywnymi sposobami postępowania stosowanymi w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda.

Wnioskodawca przedstawił porównanie wonikogu alfa z osoczopochodnym koncentratem zawierającym czynnik von Willebranda w proporcji VWF:FVIII $\geq 2:1$ (Haemate P).

Techniką wykorzystaną przy opracowaniu analizy ekonomicznej była analiza konsekwencji kosztów (CCA). Analizę przedstawiono w tygodniowym horyzoncie czasowym w przypadku [REDACTED] oraz rocznym horyzoncie czasowym w przypadku [REDACTED].

[REDACTED]. Z uwagi na horyzont czasowy nie przekraczający jednego roku, dyskontowanie kosztów lub efektów zdrowotnych nie zostało uwzględnione przez wnioskodawcę. Analiza CCA przedstawia zestawienie kosztów różniących oraz wyników zdrowotnych dla ocenianej interwencji i komparatora bez wyznaczania wartości inkrementalnych. W przedstawionych analizach wszystkie koszty są ponoszone przez NFZ, w związku z tym perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą wspólną.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczną wonikogu alfa przyjęto na podstawie badania Roberts 2025, dodatkowe parametry kliniczne określono na podstawie publikacji Leebeek 2022 (średnia masa ciała), Gill 2015 oraz Gill 2003 (liczba podań VWF w takcie doraźnego leczenia krwawień), Piasecka 2022 (czas stosowania profilaktyki okołomenstruacyjnej), Peyvandi 2019 (zużycie wonikogu alfa w profilaktyce okołozabiegowej), Lethagen 2007 (zużycie Heamate P w profilaktyce okołozabiegowej), Zdziarka 2022 (czas stosowania i zużycie porównywanych leków w profilaktyce okołoporodowej). W przedstawionych analizach uwzględniono koszty leków, koszty leczenia doraźnego w przypadku wystąpienia krwawienia, koszty hospitalizacji związanej z leczeniem poważnego krwawienia. Użyteczności stanów zdrowia przyjęto na podstawie publikacji Hirniak 2024, Iyar 2024, Pochopień 2024, Kragh 2023, Gu 2022, Baek 2020, Soucie 2017 (skuteczność hemostatyczna VWF), a także Machin 2020 oraz wytycznych dotyczących klasyfikacji i leczenia w zakresie krwotoków poporodowych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 12. Zestawienie kosztów stosowania i wyników zdrowotnych dla leków Veyvondi i Haemate P, w poszczególnych rodzajach terapii

Rodzaj terapii	Parametr	Veyvondi	Haemate P
	Koszty całkowite [PLN]		
	ABR – łagodne krwawienia		
	ABR – poważne krwawienia		
	Efekty zdrowotne [QALY]		
	Koszty całkowite [PLN]		
	ABR – łagodne krwawienia		
	ABR – poważne krwawienia		
	Efekty zdrowotne [QALY]		
	Koszty całkowite [PLN]		
	Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra [%]		
	Efekty zdrowotne [QALY]		
	Koszty całkowite [PLN]		
	Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra [%]		
	Efekty zdrowotne [QALY]		
	Koszty całkowite [PLN]		
	Wystąpienie PPH		
	Efekty zdrowotne [QALY]		

ABR - roczny wskaźnik krwawień (annualized bleeding rate); PPH - krwotok poporodowy (postpartum hemorrhage)

Szczegółowe wyniki poszczególnych analiz przedstawione zostały w AE wnioskodawcy – rozdz. 4.1-4.5.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wonikogu alfa w porównaniu z Heamate P

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca nie przedstawił RCT dowodzących wyższości wnioskowanej technologii nad refundowanymi komparatorami, zatem w przypadku wniosku refundacyjnego zachodziłyby okoliczności opisane w art. 13 ust. 3 UoR.

Progową cenę zbytu netto dla stosowania wonikogu alfa w stosunku do Haemate P wnioskodawca oszacował dla pięciu rodzajów stosowanych terapii i wynosi ona . Wnioskodawca oszacował ceny progowe w oparciu o zrównanie wartości CUR dla poszczególnych rodzajów terapii. Ceny dostępnych opakowań produktu Veyvondi zostały obliczone przez analityków Agencji z zastosowaniem oszacowanej przez wnioskodawcę CZN za jedną j.m. preparatu i przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 13. Progowe ceny zbytu netto leku Veyvondi w porównaniu z Haemate P

Rodzaj terapii	Cena progowa [zł/j.m.]	Cena progowa opakowanie VEYVONDI 650 j.m.	Cena progowa opakowanie VEYVONDI 1300 j.m.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości. Analiza wrażliwości prawidłowa, wyniki stabilne.

W analizie wrażliwości przetestowano m.in. masę ciała pacjentów, zużycie stosowanych leków, czas stosowania technologii w poszczególnych rodzajach terapii, roczna częstość poważnych i łagodnych krwawień, koszty hospitalizacji po poważnym krwawieniu, koszty rFVIII.

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	NIE	Techniką analityczną wykorzystaną w analizie ekonomicznej jest CCA
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Horyzont tygodniowy w przypadku oraz roczny w przypadku
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	NIE	Horyzont czasowy analizy nie przekracza jednego roku
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca przedstawił deterministyczną analizę wrażliwości

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Techniki analityczne, wybór komparatorów, założenia i struktura modelu prawidłowe.

Jako ograniczenia wnioskodawca wymienia m. in.:

- Brak długoterminowych danych klinicznych dla wykorzystania ocenianej interwencji w profilaktyce.
- Brak bezpośrednich badań porównawczych dla leczenia doraźnego oraz profilaktyki okołozabiegowej.
- Wykorzystanie techniki CCA wynikające z ograniczonej dostępności danych klinicznych i braku podstaw do potwierdzenia równoważności terapeutycznej porównywanych technologii.
- Brak danych o użytecznościach specyficznych dla VWD – w analizie użyteczności zastosowano wartości EQ-5D pochodzące z badań dotyczących hemofilii (przyjęto wartości z badań dla innej skazy krwotocznej o podobnym przebiegu)
- Zmienność masy ciała pacjentów [redacted]
- Założenie, że w leczeniu doraźnym krwawień oprócz terapii z udziałem wonikogu alfa podawana jest zawsze dodatkowa dawka rFVIII.

Analitycy Agencji zwrócili również uwagę na wykorzystanie w analizie podstawowej uśrednionej wartości dla tygodniowego zużycia porównywanych interwencji (zgodnie z ChPL), co wpływa na niepewność wyników. Dodatkowo jako podstawę wyceny kosztów leczenia poważnego krwawienia średniej wartości punktowej dwóch świadczeń znacznie różniących się kosztem. Niepewność wynika z rozkładu procentowego udziałów realizowanych świadczeń.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Z uwagi na wpływ masy ciała pacjentów na końcowy wynik analizy podstawowej analitycy Agencji dokonali obliczeń własnych uwzględniających masę ciała pacjentów obliczoną na podstawie danych udostępnionych przez NCK [redacted]. Nie zmieniono pozostałych parametrów i założeń modelu. Zaktualizowane obliczenia przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 15. Zestawienie kosztów dla leków Veyvondi i Haemate P stosowanych w poszczególnych rodzajach terapii po uwzględnieniu w obliczeniach masy ciała pacjentów określonej na 72,84 kg

Rodzaj terapii	Parametr	Veyvondi	Haemate P
[redacted]	Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]
	ABR – łagodne krwawienia	[redacted]	[redacted]
	ABR – poważne krwawienia	[redacted]	[redacted]
	Efekty zdrowotne [QALY]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]
	ABR – łagodne krwawienia	[redacted]	[redacted]
	ABR – poważne krwawienia	[redacted]	[redacted]
	Efekty zdrowotne [QALY]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]
	Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra [%]	[redacted]	[redacted]
	Efekty zdrowotne [QALY]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	Koszty całkowite [PLN]	[redacted]	[redacted]
	Skuteczność hemostatyczna doskonała/dobra [%]	[redacted]	[redacted]

Rodzaj terapii	Parametr	Veyvondi	Haemate P
	Efekty zdrowotne [QALY]		
	Koszty całkowite [PLN]		
	Wystąpienie PPH		
	Efekty zdrowotne [QALY]		

ABR, roczny wskaźnik krwawień (annualized bleeding rate); PPH, krwotok poporodowy (postpartum hemorrhage)

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowego Funduszu Zdrowia, NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną płatnika i pacjentów.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 3-letni horyzont czasowy obejmujący okres od 1 stycznia 2026 roku.

Populacja

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Wnioskodawca wskazał, że z uwagi na brak danych epidemiologicznych dotyczących [Redacted]. Prognozowanie wielkości ogólnej populacji polskich pacjentów z VWD przeprowadzono na podstawie danych z raportów WFH oraz [Redacted].

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Struktura modelu

Koszty naliczono w okresie roku (bez uwzględniania stopniowej zmiany stosowanego preparatu lub włączania do leczenia).

[Redacted]

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Założono, że dodatkowego podania rFVIII do wonikogu alfa wymaga 100% pacjentów podczas doraźnego leczenia krwawień oraz 10,58% chorych przechodzących zabieg chirurgiczny o dowolnej inwazyjności.

[Redacted]

³ [Redacted]

Uwzględnione koszty

Uwzględniono koszty produktów Veyvondi i Haemate P, koncentratów rFVIII, stosowanych u niektórych pacjentów w sytuacjach niskiej endogennej aktywności czynnika FVIII:C oraz koszty hospitalizacji związanych z poważnymi krwawieniami.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Oszacowaną wielkość populacji docelowej przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Analiza wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja		I rok (zakres min; max)	II rok (zakres min; max)	III rok (zakres min; max)
pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku				
pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana				
pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym – ogółem				

Udziały w rynku

Częstość występowania zdarzeń

Częstość występowania krwawień, różną dla interwencji i komparatora, liczbę zabiegów chirurgicznych oraz konieczności leczenia doraźnego lub porodów w analizowanych przyjęto na podstawie danych literaturowych i [REDACTED]. Szczegółowy wykaz źródeł i opis przyjętych parametrów znajdują się w rozdziale 6 BIA wnioskodawcy. W tabeli poniżej przedstawiono założenia wariantu podstawowego w scenariuszu nowym analizy.

17

	Preparat	Krwawienia łagodne	Krwawienia poważne			Porody	Krwawienia leczone dorażne
	Veyvondi	0,70	0,20				
	Haemate P	1,00	1,10				
	Veyvondi	0,40	0,00				
	Haemate P	0,30	0,20				
	Veyvondi						
	Haemate P						
	Veyvondi					8	
	Haemate P					4	
	Veyvondi						8,73
	Haemate P						

Koszty, dawkowanie i długość stosowania czynników krzepnięcia

Koszt preparatu Haemate P (1,46 zł/IU) obliczono na podstawie dostępnych danych przetargowych za 2025 rok, obejmujących także dostawę leku. Jako koszt rFVIII przyjęto średnią cenę brutto 0,5297 zł/IU na podstawie danych przetargowych za 2025 ważoną udziałem rynkowym trzech preparatów (Elocta, Afstyla i Advate). Dawkowanie preparatów oraz czas ich stosowania oparto o dane zawarte w ChPL Veyvondi i ChPL Haemate, dane literaturowe oraz . Szczegółowy wykaz źródeł przyjętych parametrów znajduje się w rozdziale 6 BIA wnioskodawcy.

Koszt hospitalizacji

Koszt pobytu w szpitalu związanego z wystąpieniem krwawienia poważnego (12 499,04 zł) obliczono jako średni koszt hospitalizacji dla JGP S05 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >10 dni” oraz S06 „Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony >1 dnia”.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji docelowej: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący			
Scenariusz nowy			
Koszty i wyniki inkrementalne			
koszty sumaryczne	5 905 021	14 093 639	14 371 716

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu leku Veyvondi ze środków publicznych nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o 5,91 mln zł w I roku, 14,09 mln zł w II roku oraz 14,53 mln zł w III roku refundacji.

Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

19			
Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ – koszty inkrementalne		
	I rok	II rok	III rok

20				
		Perspektywa NFZ		
		I rok	II rok	III rok

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości testowano wpływ zmiany kluczowych parametrów na wyniki analizy. Przeprowadzono obliczenia dla 33 scenariuszy, w tym minimalnego i maksymalnego wariant oszacowania liczebności populacji docelowej. Oceniono także wpływ zmian w zakresie zmiany średniej masy ciała, zużycia koncentratów czynników krzepnięcia, czasu ich stosowania, częstości występowania krwawień oraz odsetka pacjentów wymagających dodatkowego podania rFVIII oraz kosztów zakupu rFVIII i hospitalizacji.

Wyniki analizy wpływu na budżet (koszty inkrementalne) w wariantach skrajnych, zestawione z wynikami analizy podstawowej, zostały przedstawione w tabeli poniżej.

Tabela 21. Wyniki analizy wpływu na budżet w wariantach skrajnych: oszacowania wnioskodawcy [zł]

Wariant oszacowań liczebności pacjentów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne			
Minimalny	5 326 629	12 712 534	12 962 803
Podstawowy	5 905 021	14 093 639	14 371 716
Maksymalny	6 483 412	15 474 745	15 780 629

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	-
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	?	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	nd	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	nd	
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości oraz analizę scenariuszy skrajnych.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację; wątpliwości podać w kolumnie „Komentarz oceniającego”)

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Ograniczenia analizy według wnioskodawcy

„Potencjalnym ograniczeniem niniejszej analizy jest niepewność związana z dostępnością do poszczególnych produktów leczniczych. Wynika ona ze sposobu zakupu koncentratów zawierających czynnik von Willebranda na potrzeby chorych objętych „Narodowym Programem Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne” w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych. Nie sposób jednak przewidzieć, które produkty lecznicze zostaną zgłoszone do postępowań przetargowych ani jak ukształtują się wyniki tych postępowań. W związku z powyższym uwzględnienie w horyzoncie niniejszej analizy najbardziej aktualnych danych obejmujących dostawy koncentratów zawierających VWF na 2025 r. uznano za najbardziej odpowiednie podejście. Należy przy tym zaznaczyć, że analiza danych przetargowych z 2024 roku wykazała, że pacjenci z VWD również w 2024 r. mieli dostęp jedynie do dwóch produktów leczniczych tj. Fanhdi i Haemate P.

Kolejnym potencjalnym ograniczeniem jest koszt uwzględnionego w analizie koncentratu FVIII zawierającego VWF tj. produktu leczniczego Haemate P®, który z racji zakupu ww. koncentratu w ramach postępowań o udzielenie zamówień publicznych może być zmienny w czasie. Biorąc jednak pod uwagę, że wszystkie zakupione na 2025 rok jednostki tego koncentratu miały stałą cenę brutto równą 1,46 PLN/1 IU oraz że za taką samą kwotę zakupiono również ponad 65% dostaw produktu Haemate P na 2024 rok należy uznać, że utrzymująca się stabilność ceny produktu Haemate P stanowiła dobrą podstawę do założenia tej samej ceny również na kolejne lata horyzontu analizy. Podobna niepewność dotyczy kosztu jednostkowego rekombinowanego koncentratu zawierającego FVIII stosowanego u niektórych pacjentów w sytuacjach niskiej endogennej aktywności czynnika FVIII:C wymagających szybkiej korekty hemostazy. Analiza wyników

postępowań przetargowych wykazała zmienność tego kosztu w czasie, stąd skrajne wartości ww. parametru rozważono w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości. Wyniki analizy wrażliwości okazały się być spójne z wynikami uzyskanymi w analizie podstawowej (zmiana wyników inkrementalnych na poziomie <0,5%).

Należy podkreślić, że wszelkie niepewności dotyczące rozważanych w analizie podstawowej parametrów zostały przetestowane w ramach szerokiej analizy wrażliwości. Wyniki uzyskane w analizie wrażliwości były spójne z wynikami uzyskanymi w wariancie podstawowym analizy:

Komentarz analityków Agencji

Średnią masę ciała pacjentów wnioskodawca przyjął na podstawie badania Leebeek 2022, przeprowadzonego na małej próbie pacjentów (29 osób). Pozostałe parametry – w tym zużycie produktów leczniczych, długość ich stosowania i częstość występowania krwawień – również zaczerpnięto z badań zrealizowanych na niewielkiej populacji chorych niepochozących z Polski. Równocześnie należy mieć na uwadze ograniczoną dostępność danych. W obliczeniach własnych analitycy Agencji wykorzystali dane NCK i NFZ.

W BIA wnioskodawcy nie wskazano definicji krwawień łagodnych i poważnych oraz dużych i małych zabiegów chirurgicznych, nie wskazując także, czy oparto się np. o kryteria zawarte w ChPL Veyvondi. Nie wyjaśniono ponadto powodu wykluczenia z obliczeń kosztów hospitalizacji JGP S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni. Zgodnie z pozyskanymi danymi NFZ w latach 2020-2025 świadczenie S07 rozliczono dla największej grupy chorych (740 świadczeń udzielonych dla 545 pacjentów obu płci). W obliczeniach własnych wykorzystano informację o kosztach JGP S05, S06 i S07.

Nie przedstawiono ponadto wariantów minimalnych i maksymalnych oszacowań liczebności dla każdej z grup terapeutycznych (zakres podano dla łącznej populacji docelowej). Z uwagi na niewielką liczbę pacjentów oraz konstrukcję modelu

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

Wariant I

W wariancie I obliczeń własnych zbadano wpływ uwzględnienia średniej masy ciała dorosłych pacjentów z VWD obliczonej na podstawie danych udostępnionych przez NCK

Koszty inkrementalne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 23. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji docelowej, obliczenia własne Agencji: wariant I [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty inkrementalne			
koszty sumaryczne	6 119 623	14 605 839	14 894 027

skutkowało zwiększeniem kosztów inkrementalnych o ok. 6,11 mln zł w I roku, 14,61 mln zł w II roku oraz 14,89 mln zł w III roku refundacji.

Wariant II

W wariantcie II obliczeń własnych uwzględniono sprawozdaną przez NCK liczbę pacjentów leczonych w ramach NLPH, którą wykorzystano do oszacowań wielkości populacji docelowej sposobem przyjętym przez wnioskodawcę.

Nie zmieniano pozostałych parametrów modelu.

Koszty inkrementalne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji docelowej, obliczenia własne Agencji: wariant II [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
koszty sumaryczne	6 223 711	14 854 386	15 147 577

Obliczenia uwzględniające opisane wyżej założenia wskazują na zwiększenie wydatków NFZ o 6,22 mln zł w I roku, 14,85 mln zł w II roku oraz 15,15 mln zł w III roku refundacji wonikogu alfa.

Wariant III

W wariantcie III obliczeń własnych zbadano wpływ zmiany parametrów masy ciała pacjentów,

uśrednioną częstość hospitalizacji pacjentów w ramach świadczeń: S05 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 10 dni, S06 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony > 1 dnia i S07 Zaburzenia krzepliwości, inne choroby krwi i śledziony < 2 dni, obliczonej na podstawie danych NFZ. Koszt hospitalizacji przyjęto jako średni koszt wszystkich procedur określony na podstawie najnowszego informatora NFZ o zawartych umowach.

Nie zmieniano pozostałych parametrów i założeń modelu.

Koszty inkrementalne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 25. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji docelowej, obliczenia własne Agencji: wariant III [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
koszty sumaryczne	6 398 437	15 271 603	15 573 195

Przyjęcie opisanych powyżej założeń prowadziło do zwiększenia kosztów inkrementalnych ponoszonych przez płatnika publicznego o 6,40 mln zł w I roku, 15,27 mln zł w II roku i 15,57 mln zł w III roku refundacji

Wariant IV

W IV wariantcie obliczeń własnych, poza opisanymi wyżej zmianami dotyczącymi masy ciała [REDAKTOWANE], przyjęto – zgodnie z opinią ankietowanej ekspertki klinicznej, prof. Olgi Zając-Spychały, przedstawioną w rozdziale 2 niniejszej analizy – jako populację docelową wszystkich chorych z VWD w Polsce, tj. ok. 40 000 osób ([REDAKTOWANE]). Nie zmieniano pozostałych parametrów i założeń modelu.

Koszty i wyniki inkrementalne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji docelowej, obliczenia własne Agencji: wariant IV [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty i wyniki inkrementalne			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
koszty sumaryczne	272 290 374	636 062 868	636 781 529

Jednoczesne uwzględnienie opisanych zmian parametrów [REDAKTOWANE] prowadzi do zwiększenia wydatków NFZ o 272,29 mln zł w I roku, 636,06 mln zł w II roku i 636,78 mln zł w III roku obowiązywania pozytywnej decyzji refundacyjnej.

Wariant V

W V wariantcie obliczeń własnych uwzględniono poprzednio opisane zmiany oraz wskazane przez prof. Zając-Spychałę [REDAKTOWANE]. Nie zmieniano pozostałych parametrów i założeń modelu.

Koszty i wyniki inkrementalne przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Wyniki analizy wpływu na budżet w populacji docelowej, obliczenia własne Agencji: wariant V [zł]

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ		
	I rok	II rok	III rok
Koszty i wyniki inkrementalne			
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]	[REDAKTOWANE]
koszty sumaryczne	907 634 581	908 661 240	909 687 899

Wprowadzenie do modelu wszystkich opisanych parametrów skutkuje zwiększeniem wykazanych kosztów ponoszonych przez NFZ o 907,34 mln zł w I roku, 908,66 mln zł w II roku i 909,67 mln zł w III roku refundacji.

Podsumowanie obliczeń własnych Agencji

W poniższej tabeli zestawiono inkrementalne koszty sumaryczne

Tabela 28. Analiza wpływu na budżet, podsumowanie obliczeń własnych Agencji: inkrementalne koszty sumaryczne

Wariant analizy	Uwzględnione założenia	Koszt sumaryczny [zł]		
		I rok	II rok	III rok
podstawowy analizy wnioskodawcy	• założenia wnioskodawcy	5 905 021	14 093 639	14 371 716
I	• średnia masa ciała obliczona na podstawie danych NCK	6 119 623	14 605 839	14 894 027
II	• średnia masa ciała obliczona na podstawie danych NCK • wielkość populacji docelowej obliczona na podstawie danych NCK	6 223 711	14 854 386	15 147 577
III	• średnia masa ciała obliczona na podstawie danych NCK • wielkość populacji docelowej obliczona na podstawie danych NCK • częstość i koszt hospitalizacji obliczona na podstawie danych NFZ	6 398 437	15 271 603	15 573 195
IV	• średnia masa ciała obliczona na podstawie danych NCK • częstość i koszt hospitalizacji obliczona na podstawie danych NFZ • wielkość populacji docelowej według opinii ekspertki klinicznej	272 290 374	636 062 868	636 781 529
V	• średnia masa ciała obliczona na podstawie danych NCK • częstość i koszt hospitalizacji obliczona na podstawie danych NFZ • wielkość populacji docelowej według opinii ekspertki klinicznej • stopień przejęcia rynku według opinii ekspertki klinicznej	907 634 581	908 661 240	909 687 899

Przedstawione scenariusze obrazują zakres niepewności wynikającej z zastosowanych danych wejściowych dotyczących liczebności pacjentów oraz proponowanych przez wnioskodawcę dodatkowych kryteriów włączenia do leczenia. Niepewność ta dotyczy rzeczywistej liczby pacjentów mogących zostać objętych leczeniem doraźnym lub profilaktycznym z wykorzystaniem wonikogu alfa. Warianty IV i V, dotyczące całkowitej populacji osób z chorobą von Willebranda w Polsce, szacowanej na podstawie danych epidemiologicznych (obejmującej także pacjentów niekorzystających z opieki w ramach NPLH oraz dotychczas niezdiagnozowanych), należy traktować jako poglądowe scenariusze, podkreślające znaczenie przyjętych kryteriów kwalifikacji do terapii.

Uwagi do proponowanych przez wnioskodawcę kryteriów włączenia do leczenia wonikogiem alfa, zgłoszone przez prof. Zająć-Spychałę, przedstawiono w rozdziale 7 niniejszej analizy.

7. Uwagi do proponowanych kryteriów kwalifikacji do leczenia wonikogiem alfa

W przedłożonych analizach uwzględniono zaproponowane przez wnioskodawcę kryteria kwalifikacji do leczenia, tj. [REDACTED]

- [REDACTED]
- [REDACTED]
- [REDACTED]

Rada Narodowego Programu Leczenia Chorych na Hemofilię i Pokrewne Skazy Krwotoczne proponuje następujące kryteria włączenia do terapii wonikogiem alfa:

- pacjenci dorośli z typem choroby 2 i 3 VWD, u których dotychczasowa terapia była nieskuteczna, lub u których wykazano uczulenie na osoczipochodne koncentraty FVIII/VWF,
- pacjenci dorośli z typem 2 i 3 VWD, którzy mają krwotoki i krwawienia zagrażające życiu,
- pacjenci dorośli z typem 2 i 3 VWD wymagający długoterminowej oraz okresowej profilaktyki, w tym profilaktyki w okresie okołozabiegowym.

W zakresie kryteriów wyłączenia wskazuje: brak skuteczności leczenia, wystąpienie objawów nadwrażliwości na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą, wyleczenie pacjenta z VWD, pojawienie się chorób lub stanów uniemożliwiających dalszą terapię wg oceny lekarza, brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń dot. leczenia i badań kontrolnych przez pacjenta lub jego opiekunów, decyzja pacjenta o zakończeniu leczenia na dowolnym etapie oraz zgon pacjenta.

Udzielająca opinii Agencji ekspertka kliniczna, prof. Olga Zając-Spychała, przychyliła się do uwzględnienia wszystkich kryteriów włączenia proponowanych przez Radę NPLH.

Mając na uwadze dostępne badania rejestracyjne leku, jak również badania efektywności praktycznej, kryteria włączenia i wykluczenia z programu zaproponowane przez Radę NPLH wydają się być w większości uzasadnione. Być może istotne byłoby zdefiniowanie w kryteriach samej nieskuteczności terapii i doprecyzowanie, że np. jest rozumiana jako utrzymywanie się istotnych klinicznie krwawień pomimo optymalnie prowadzonej profilaktyki zgodnie z aktualną praktyką kliniczną.

Wytyczne kliniczne NHC 2024 wskazują na możliwość użycia koncentratów VWF u pacjentów z VWD typu 2 i 3 oraz podają optymalną długość stosowania profilaktyki okołozabiegowej i okołoporodowej. Zalecenia MASAC/NBDF 2024 dopuszczają stosowanie koncentratów rVWF, w tym wonikogu alfa, u dorosłych: z VWD typu 2B i 3, z VWD typu 1, 2A, 2M i 2N, którzy nie reagują na DDAVP, a w profilaktyce – wyłącznie u osób z VWD typu 3, stosujących uprzednio koncentraty VWF lub rVWF na żądanie.

Pozytywną francuskiej rekomendacji refundacyjnej HAS 2025 wydano dla wskazania tożsamego z wnioskowanym (bez zaproponowanych przez wnioskodawcę kryteriów dodatkowych), nie wskazując dalszych warunków włączenia do leczenia. W warunkowo pozytywnej kanadyjskiej rekomendacji CDA-AMC 2021 populację docelową zawężono do chorych z ciężką chorobą von Willebranda i wskazano jej definicje. Warunkowo pozytywnych rekomendacjach szwedzkiej TLV 2020 i duńskiej Medicinrådet 2019 wydano natomiast dla zastosowania wonikogu alfa na żądanie oraz w opiece okołoperacyjnej. Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wyżej wymienionych dodatkowych kryteriów kwalifikacji nie ujęto w odnalezionych opiniach refundacyjnych wydanych przez zagraniczne agencje HTA.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu leczniczego Veyvondi (wonikog alfa) we wskazaniu: zapobieganie i leczenie krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych z chorobą von Willebranda, u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>
- Kanada – <http://www.cda-amc.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Szkocja – <https://scottishmedicines.org.uk/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Dania – <https://medicinraadet.dk/>
- Szwecja – <https://www.tlv.se/>
- Królestwo Niderlandów – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 03.04.2026 r. przy zastosowaniu słów kluczowych *wonikog alfa* lub *Veyvondi*. Dla wnioskowanego wskazania odnaleziono pozytywną rekomendację francuską HAS 2025 oraz warunkowo pozytywne: kanadyjską CDA-AMC 2021, szwedzką TLV 2020, duńską Medicinrådet 2019 i norweską DMP/Nye Metoder 2019. Rekomendacje uzasadniono zaspokojeniem istotnej potrzeby medycznej, korzystnym stosunkiem skuteczności wonikogu alfa do częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz możliwością ograniczenia stosowania preparatów osoczopochodnych. Warunki objęcia refundacją dotyczyły zawężenia wskazań do stosowania oraz utrzymania lub obniżenia proponowanej ceny leku. Odnaleziono także decyzję NICE 2024 dot. niezasadności ujęcia wonikogu alfa jako leku priorytetowego w wytycznych dot. oceny technologii medycznych z uwagi na bardzo nieliczną populację docelową i niską wartość zaleceń do stosowania leku dla brytyjskiego systemu ochrony zdrowia.

Analitycy Agencji zwracają uwagę, że wszystkie agencje, których rekomendacje odnaleziono – poza francuską HAS – ograniczyły refundowane wskazania do stosowania oraz nie odniosły się bezpośrednio do kryterium [redacted]. Kanadyjska agencja CDA-AMC ograniczyła populację docelową do pacjentów z rozpoznaną ciężką VWD określonych typów. Agencje szwedzka i duńska wydały decyzje pozytywne dot. leczenia krwawień na żądanie oraz opieki okołozabiegowej lub okołoperacyjnej; agencja norweska nie wskazała podobnych ograniczeń dla wonikogu alfa.

Ponadto proponowane przez wnioskodawcę [redacted]

[redacted] nie było

dotychczas przedmiotem oceny żadnej z uwzględnionych agencji HTA.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 29. Rekomendacje refundacyjne dla Veyvondi (wonikog alfa)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
HAS 2025 (Francja)	zapobieganie i leczenie krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych z chorobą von Willebranda, u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane	Rekomendacja pozytywna (rozszerzenie zakresu refundowanych wskazań do stosowania) HAS rekomenduje refundację wonikogu alfa w zapobieganiu i leczeniu krwotoków lub krwawień chirurgicznych u osób dorosłych z chorobą von Willebranda, u których leczenie samą desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub przeciwwskazane. <i>Uzasadnienie</i> Biorąc pod uwagę: dane kliniczne z kluczowego badania III fazy 071301, sugerujące skuteczność długoterminowej profilaktyki wonikogiem alfa u osób z ciężką postacią VWD (niskie roczne wskaźniki krwawień leczonych), niezaspokojoną potrzebę medyczną, ciężkość VWD, mogącej powodować krwawienia zagrażające życiu oraz korzystny stosunek skuteczności do częstości występowania zdarzeń niepożądanych, HAS uważa refundację wonikogu alfa w ww. wskazaniu za zasadną. W opinii HAS wonikog alfa stanowi alternatywę dla jedyne go dostępnego we Francji osoczopochodnego koncentratu VWF (Wilfactin) oraz osoczopochodnych koncentratów FVIII:VWF (Voncento i Eqwilate). Dostępne

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		dane kliniczne nie pozwalają ocenić miejsca leku Veyvondi w stosunku do ww. leków w strategii terapeutycznej. Wybór między koncentratem VWF a FVIII:VWF będzie zależał od kontekstu klinicznego. HAS ocenia, że oceniana technologia nie zapewnia postępu terapeutycznego (ASMR V) w obecnej strategii długoterminowej profilaktyki, obejmującej osoczopochodne preparaty zawierające VWF lub FVIII:VWF. Agencja podtrzymuje równocześnie stanowisko o istotności świadczenia medycznego (SMR), w ramach którego wnioskowany jest lek Veyvondi. W przypadku rozszerzenia wskazania do stosowania istnieje prawdopodobieństwo wywarcia dodatkowego wpływu refundacji wonikogu alfa na zdrowie publiczne z uwagi na możliwość ograniczenia stosowania produktów krwipochodnych – których podaż jest narażona na niedobory – będących obecnie jedynymi technologiami alternatywnymi. <i>Data wydania decyzji: 16 lipca 2025 r.</i>
CDA-AMC (CADTH) 2021	wskazane przez wnioskodawcę: dorośli z ciężką chorobą von Willebranda oraz dorośli z łagodną/umiarkowaną chorobą von Willebranda niereagujący na/nietolerujący DDAVP	CDA-AMC zaznacza, że proponowane przez wnioskodawcę warunki refundacji nie muszą odzwierciedlać stanowiska agencji, a wyznaczone przez nią kryteria są publikowane w ostatecznej wersji rekomendacji. <u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> Canadian Plasma Protein Product Expert Committee działająca przy CDA-AMC rekomenduje refundację wonikogu alfa (rVWF) we wskazaniu: <u>leczenie i kontrolowaniu epizodów krwawienia oraz w okołoperacyjnym postępowaniu z krwawieniami u dorosłych ze zdiagnozowaną chorobą von Willebranda wyłącznie</u> po spełnieniu opisanych poniżej warunków. <u>Kryteria włączenia</u> - Dorośli pacjenci z ciężką VWD typu 3 i nie-typu 3, zdefiniowaną jako jedno z poniższych: - typ 1 (VWF:RCO < 20 IU/dL), - typ 2A (VWF:RCO < 20 IU/dL), typ 2B (diagnoza przez genotypowanie), typ 2N (FVIII:C < 10% i historia udokumentowanych badań genetycznych) lub typ 2M. - typ 3 (VWF:Ag ≤ 3 IU/dL). <u>Warunki przepisywania</u> Pacjenci muszą być objęci opieką hematologa doświadczonego w diagnozowaniu i leczeniu VWD. <u>Warunki cenowe</u> Koszty leczenia rVWF stosowanego łącznie z rFVIII, ponoszone przez płatnika publicznego, nie powinien przekroczyć kosztu leczenia najtańszą technologią alternatywną. <u>Uzasadnienie</u> Decyzję wydano, biorąc pod uwagę skuteczność hemostastyczną wonikogu alfa w zapobieganiu i leczeniu epizodów krwawień oraz w okresie okołoperacyjnym, wykazaną w badaniu klinicznym 071101 oraz brak zawartości ludzkich lub zwierzęcych składników osoczopochodnych w ocenianym produkcie. Zwrócono jednocześnie uwagę, że efektywność kosztowa rVWF stosowanego z lub bez rFVIII jest w populacji kanadyjskiej niepewna i zależna od obniżki ceny wnioskowanego produktu, cen preparatów osoczopochodnych oraz proporcji pacjentów wymagających jednoczesnego podawania rVWF i rFVIII. <i>Data publikacji decyzji: 22 lipca 2021 r.</i>
TLV 2020* (Szwecja)	leczenie krwawień oraz zapobieganie i leczenie krwawień chirurgicznych u dorosłych pacjentów z chorobą von Willebranda, u których stosowanie DDAVP jest nieskuteczne lub niewskazane	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> TLV rekomenduje refundację preparatu Veyvondi (wonikog alfa) <u>wyłącznie do użycia w konieczności leczenia krwawień oraz zapobiegania i leczenia krwawień występujących podczas zabiegów chirurgicznych.</u> <u>Uzasadnienie</u> TLV ocenia, że właściwym komparatorem dla Veyvondi jest preparat Wilate, koncentrat FVIII + VWF (z uwagi na niższe koszty stosowania w porównaniu do preparatu Haemate), a skuteczność i koszty stosowania tych technologii są porównywalne, wobec czego refundacja Veyvondi jest zasadna. Skuteczność i bezpieczeństwo wonikogu alfa wykazano w dwóch badaniach klinicznych III fazy. Wnioskodawca przekazał ponadto porównanie pośrednie bez dopasowania Veyvondi vs Wilate, wskazujące, że do zatrzymania krwawienia wymagana jest mniejsza średnia dawka wnioskowanego preparatu w porównaniu z komparatorem. Veyvondi jest jedynym koncentratem VWF niezawierającym FVIII. W niektórych sytuacjach korzystne może być dawkowanie obu ww. czynników za pomocą odrębnych preparatów. Długoterminowe stosowanie Veyvondi nie niesie ryzyka powstawania zakrzepicy, związanego z podawaniem FVIII. TLV zwraca jednak uwagę, że wnioskodawca

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		nie przedstawił danych dowodzących przewagi Veyvondi w tym zakresie oraz wpływu leku na jakość życia pacjentów. <i>Data wydania decyzji: 23 stycznia 2020 r.</i>
Medicinrådet 2019/2021* (Dania)	<u>wskazanie EMA</u> : leczenie krwawień oraz zapobieganie i leczenie krwawień chirurgicznych u dorosłych z chorobą von Willebranda, u których leczenie wyłącznie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub niewskazane	<i>W protokole Medicinrådet opublikowanym 13 marca 2019 roku wskazano, że jego celem jest zdefiniowanie aspektów klinicznych koniecznych do rozważenia w procesie oceny wonikogu alfa jako potencjalnego leczenia standardowego dorosłych pacjentów z VWD oraz określenie populacji docelowej, komparatorów i punktów końcowych.</i> <u>Rekomendacja częściowo pozytywna</u> Medicinrådet rekomenduje stosowanie wonikogu alfa jako potencjalnego leczenia standardowego: - w leczeniu krwawień na żądanie oraz przy drobnych zabiegach chirurgicznych u dorosłych pacjentów z prawidłowym lub w niewielkim stopniu obniżonym poziomem FVIII, - w leczeniu krwawień u pacjentów dorosłych, którzy w związku z przechodzeniem poważnego zabiegu chirurgicznego muszą otrzymywać preparat o zmniejszonej zawartości FVIII. Medicinrådet nie rekomenduje stosowania wonikogu alfa jako potencjalnego leczenia standardowego: - w leczeniu krwawień na żądanie pacjentów dorosłych z niskim poziomem FVIII, - w leczeniu krwawień u pacjentów dorosłych przechodzących poważny zabieg chirurgiczny, jeśli w obu ww. przypadkach konieczne jest także podanie koncentratu FVIII. Medicinrådet ocenia, że stosowanie wonikogu alfa w populacji dorosłych z VWD wiąże się z: - brakiem dodatkowej korzyści klinicznej w leczeniu na żądanie u pacjentów z niskim poziomem FVIII (<30%) – w porównaniu do osoczipochodnego VWF, - brakiem dodatkowej korzyści klinicznej w zapobieganiu i leczeniu krwawień związanych z drobnymi zabiegami chirurgicznymi – w porównaniu do osoczipochodnego VWF, - nieudokumentowaną dodatkową korzyścią kliniczną w zapobieganiu i leczeniu krwawień występujących przy poważnych zabiegach chirurgicznych w porównaniu do osoczipochodnego VWF. Jakość dowodów jest bardzo niska dla wszystkich opisanych powyżej sytuacji klinicznych. Nie jest możliwa ocena dodatkowej korzyści klinicznej związanej z podawaniem wonikogu alfa na żądanie dorosłym pacjentom z prawidłowym lub nieznacznie obniżonym poziomem FVIII (>30%). Medicinrådet ocenia, że stosunek uzyskanej dzięki Veyvondi dodatkowej korzyści klinicznej do kosztów, w porównaniu do preparatu Willfact, występuje dla: - pacjentów z prawidłowym/nieznacznie obniżonym poziomem FVIII, leczonych na żądanie, - pacjentów poddawanych dowolnym drobnym i poważnym zabiegom chirurgicznym, którzy potrzebują podania preparatu o niższej zawartości FVIII. Medicinrådet ocenia, że korzystny stosunek dodatkowej korzyści klinicznej do kosztów leczenia wonikogiem alfa – w porównaniu do preparatów Haemate i Wilnativ – nie występuje w grupie pacjentów z niskim poziomem FVIII leczonych na żądanie oraz w grupie chorych poddawanych poważnym zabiegom chirurgicznym. <i>Data wydania decyzji: 19 kwietnia 2019 r.</i> Zalecenia lekowe i wytyczne terapeutyczne Medicinrådet dot. leczenia choroby von Willebranda Zalecenia przedstawiają leki uznane przez agencję za najodpowiedniejsze w danej sytuacji klinicznej. W przypadku leków o tożsamej wartości klinicznej pierwszeństwo zależy od ich ceny. <u>Poniżej przedstawiono zalecenia dot. wonikogu alfa (przyp. analityka Agencji)</u> <u>Leczenie na żądanie pacjentów z prawidłowym lub nieznacznie obniżonym poziomem FVIII (>30%)</u> Medicinrådet przyjmuje, że w tym wskazaniu leki Haemate, Veyvondi, Willfact i Wilnativ są równoważne klinicznie. Wonikog alfa stanowi trzeci wybór po preparatach Wilnativ i Haemate (VWF + FVIII). Medicinrådet zaznacza, że z zgodnie z opinią ekspertów klinicznych, do 90% pacjentów będzie leczonych preparatem Wilnativ. <u>Zapobieganie i leczenie krwawień związanych z poważnymi zabiegami chirurgicznymi</u>

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		Zgodnie z oceną Medicinrådet w tym wskazaniu lekami równoważnymi klinicznie są: Haemate, Veyvondi, Willfact i Wilnativ. Wonikog alfa stanowi zalecaną technologię lekową w ww. wskazaniu. Należy zastosować/zmienić preparat na niezawierający FVIII, jeśli poziom tego czynnika u pacjenta wzrośnie powyżej 150% wartości prawidłowej. <i>Data wydania zaleceń: 4 października 2022 r.; aktualizacja: 1 stycznia 2023 r.</i>
DMP/Nye Metoder 2019* (Norwegia)	leczenie krwawień oraz zapobieganie i leczenie krwawień chirurgicznych u dorosłych z chorobą von Willebrandta, u których leczenie wyłącznie desmopresyną (DDAVP) jest nieskuteczne lub niewskazane	<u>Rekomendacja pozytywna z warunkami</u> Direktoratet for Medisinske Produkter/Nye Metoder rekomenduje włączenie wonikogu alfa <u>do leczenia dorosłych pacjentów z VWD</u>. Wydana decyzja zakłada, że cena końcowa leku będzie równa od niższa w porównaniu do ceny proponowanej, którą uwzględniono przy wydawaniu decyzji. <u>Uzasadnienie</u> Jako właściwy komparator norweska agencja wskazała preparat Willfact (osoczipochodny VWF). DMP – w oparciu o przedłożone dokumenty – uznaje, że porównywalna skuteczność i bezpieczeństwo stosowania preparatów Veyvondi i Willfact jest udowodniona w wystarczającym stopniu. Zgodnie z opinią akietowanych ekspertów klinicznych, wonikog alfa może stać się istotnym uzupełnieniem profilaktyki krwawień u pacjentów z VWD. W analizie ekonomicznej przedstawiono analizę minimalizacji kosztów, a na podstawie dostępnych danych DMP uznało za niemożliwe wskazanie, czy pomiędzy kosztami stosowania Veyvondi i Willfact występują różnice. W związku z tym niemożliwa była ocena użyteczności kosztowej wonikogu alfa (oceniono jedynie względną skuteczność i bezpieczeństwo). DMP zwraca ponadto uwagę, że efektywność kosztowa wonikogu alfa będzie zależna od wielu czynników, w tym wyników corocznych przetargów na zakup czynników krzepnięcia. <i>Data wydania rekomendacji: 17 czerwca 2019 r.</i>

*korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski

ASMR, kliniczna wartość dodana leku (fr. Amélioration du service médical rendu); CDA-AMC, Canada's Drug Agency- L'Agence des médicaments du Canada; DDAVP, desmopresyna; dL, decylitr; DMP, Direktoratet for medisinske produkter; FVIII, czynnik krzepnięcia VIII; FVIII:C, aktywność prokoagulacyjna czynnika krzepnięcia VIII; HAS, Haute Autorité de Santé; IU, jednostki międzynarodowe (ang. international units); rFVIII, rekombinowany czynnik krzepnięcia VIII; rVWF, rekombinowany czynnik von Willebrandta (wonikog alfa); SMR, świadczenie medyczne zapewniane przez lek (fr. Service Médical Rendu); TLV, Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket; VWD, choroba von Willebrandta; VWF, czynnik von Willebrandta; VWF:Ag, stężenie czynnika von Willebrandta w osoczu krwi; VWF:RCO, aktywność kofaktora rystocetyny

9. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Kliniczna (AKL)	Veyvondi (wonikog alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebrand (ang. von Willebrand Disease, VWD). Analiza efektywności klinicznej. Instytut Arcana, a CERTARA Company. Kraków, październik 2025 r.; uzupełnienie: kwiecień 2026 r.
Analiza ekonomiczna (AE)	Veyvondi (wonikog alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebrand (ang. von Willebrand Disease, VWD). Analiza ekonomiczna. Instytut Arcana, a CERTARA Company. Kraków, listopad 2025 r.; uzupełnienie: kwiecień 2026 r.
Analiza problemu decyzyjnego (APD)	Veyvondi (wonikog alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebrand (ang. von Willebrand Disease, VWD). Analiza problemu decyzyjnego. Instytut Arcana, a CERTARA Company. Kraków, październik 2025 r.; uzupełnienie: kwiecień 2026 r.
Analiza wpływu na budżet (AWB/BIA)	Veyvondi (wonikog alfa) w leczeniu dorosłych pacjentów z chorobą von Willebrand (ang. von Willebrand Disease, VWD). Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Instytut Arcana, a CERTARA Company. Kraków, listopad 2025 r.; uzupełnienie: kwiecień 2026 r.
Odpowiedź na wym. min. 2026	Instytut Arcana, a CERTARA Company. Kraków, 14.04.2026 r. Odpowiedzi na uwagi AOTMiT dot. braków w zakresie analiz zawarte w piśmie z dnia 26 marca 2026 r. OTAP.47.1.2026.6.PG

Badania pierwotne i wtórne

Roberts 2025	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. <i>Expert Rev Hematol</i> . 2025 Jul;18(7):547-560.
Leebeek 2022	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. <i>Blood</i> . 2022. 140(2)(89-98).
Ragni 2023	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, Ivancov 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. <i>Lancet Haematol</i> . 2023 Aug;10(8):e612-e623.
Peyvandi 2019	Peyvandi, F. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery: Reply. <i>Journal of Thrombosis and Haemostasis</i> . 2019. 17(8)(1405-1406).
Thompson 2004	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). <i>Haemophilia</i> . 2004 Jan;10(1):42-51.
Lethagen 2007	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. <i>J Thromb Haemost</i> . 2007 Jul;5(7):1420-30.
Gill 2003	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. <i>Haemophilia</i> . 2003 Nov;9(6):688-95.
Gill 2011	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. <i>Haemophilia</i> . 2011 Nov;17(6):895-905.
Gill 2015	Gill, J. C., Castaman, G., Windyga, J., Kouides, P., Ragni, M., Leebek, 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. <i>Blood</i> . 2015. 126(17)(2038-2046)
	wraz z erratami: <i>Blood</i> (2016) 127 (22): 2777. https://doi.org/10.1182/blood-2016-04-711259 oraz <i>Blood</i> (2020) 136 (21): 2479–2480. https://doi.org/10.1182/blood.2020009144 (dostęp 09.04.2026)

Desprez 2021	Desprez D., Drillaud N., Flaujac C., Volot F., Pan-Petes 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. <i>Haemophilia</i> , 27(2), 270-276.
Sun 2023	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. <i>Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis</i> , 29, 10760296231177294.
Machin 2020	Machin N, Ragni MV. Recombinant vs plasma-derived von Willebrand factor to prevent postpartum hemorrhage in von Willebrand disease. <i>Blood Adv.</i> 2020 Jul 28;4(14):3234-3238. doi: 10.1182/bloodadvances.2020002046. PMID: 32692849; PMCID: PMC7391151.
Laffan 2026a	Laffan M, Howitt H, Jones C, Brighton S, Willock R, Sanigorska A, 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. <i>Eur J Haematol.</i> 2026 Jan;116(1):75-84. doi: 10.1111/ejh.70033. Epub 2025 Oct 11. PMID: 41074914; PMCID: PMC12673352.
Laffan 2026b	Laffan M, Howitt H, Jones C, Brighton S, Willock R, Sanigorska A, Heard O. Outcomes and Healthcare Resource Utilisation in Adults With von Willebrand Disease Receiving On-Demand Recombinant von Willebrand Factor in the United Kingdom. <i>Eur J Haematol.</i> 2026 Jan;116(1):66-74. doi: 10.1111/ejh.70032. Epub 2025 Oct 10. PMID: 41071579; PMCID: PMC12673354.
TAK-577-4005	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. <i>J Blood Med.</i> 2025 Oct 2;16:457-467. doi: 10.2147/JBM.S512634. PMID: 41059384; PMCID: PMC12499246.
Takeda 2025	Takeda 2025 Summary of CSR (SHP677-304). A Study of Recombinant Von Willebrand Factor in Children and Adults With Severe Von Willebrand Disease. https://multi-sponsor-site-prod.s3.amazonaws.com/takeda/studies/attachments/SHP677-304-plain-language-summary.pdf (dostęp 22.04.2026)
Susen 2026	[abstrakt konferencyjny] Susen S, Leebeek FWG, Castaman G, Dunn AL, Timofeeva MA, Montcrieff C, et al. OR 14. Recombinant von Willebrand Factor Prophylaxis for Severe von Willebrand Disease: Final Results Focusing on Adults Receiving Once Weekly Prophylaxis in a Phase 3b Continuation Study. <i>Haemophilia.</i> 2026;32(Supplement 1): page 17. Dokument dostępny online. https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/hae.70195 (dostęp 22.04.2026)
Horvais 2026	Horvais V, Ternisien C, Denis-Le-Sève J, Beurrier P, Fouassier M, Babuty A, Drillaud N, Pan-Petes B, Rose J, Cussac V, Bayart S, Guillet B, Trossaert M. Vonicog Alfa versus Plasma-Derived von Willebrand Factor During Hospitalization: Results of an Observational Retrospective Multicenter Study. <i>Semin Thromb Hemost.</i> 2026 Jan 13.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

ASH ISTH NBDF WHF 2021	American Society of Hematology (ASH), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), National Bleeding Disorders Foundation (NBDF), World Federation of Hemophilia (WFH). Connell NT, Flood VH, Brignardello-Petersen R, Abdul-Kadir R, Arapshian A, Couper S, Grow JM, Kouides P, Laffan M, Lavin M, Leebeek FWG, O'Brien SH, Ozelo MC, Tosetto A, Weyand AC, James PD, Kalot MA, Husainat N, Mustafa RA. ASH ISTH NHF WFH 2021 guidelines on the management of von Willebrand disease. <i>Blood Adv.</i> 2021 Jan 12;5(1):301-325. doi: 10.1182/bloodadvances.2020003264. PMID: 33570647; PMCID: PMC7805326. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7805326/ (dostęp 08.04.2026)
ASH ISTH NBDF WHF 2025	American Society of Hematology (ASH), International Society on Thrombosis and Haemostasis (ISTH), National Bleeding Disorders Foundation (NBDF), World Federation of Hemophilia (WFH). James PD, Flood VH, Connell NT. 2025 ASH ISTH NBDF WFH monitoring report on the 2021 clinical guidelines on the diagnosis and management of von Willebrand disease. <i>Blood Adv.</i> 2025 Jul 22;9(14):3553-3555. doi: 10.1182/bloodadvances.2025016512. PMID: 40273329; PMCID: PMC12275182. https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40273329/ (dostęp 08.04.2026)
CDA-AMC (CADTH) 2021	CADTH Drug Reimbursement Recommendation (Final). Von Willebrand Factor (Recombinant) (Vonvendi — Takeda Canada Inc.). March 22, 2021. https://www.cda-amc.ca/von-willebrand-factor-recombinant (dostęp 09.04.2026)
DMP 2019	Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste. ID2017_114 Vonicog alfa (Veyvondi) til behandling av von Willebrands sykdom hos voksne. Vurdering av innsendt Dokumentasjon. 12-04-2019. https://www.dmp.no/globalassets/documents/offentlig-finansiering-og-pris/metodevurderinger/v/veyvondi_von-willebrands-sykdom_2019.pdf (dostęp 10.04.2026)

HAS 2025	HAS – Haute Autorité de Santé. Vonicog alfa. Veyvondi 650 and 1, 300 IU, powder and solvent for solution for injection. Indication extension. Summary of opinion. Adopted by the Transparency Committee on 16 July 2025. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2025_11/dir7/veyvondi_160725_summary_ct20748.pdf (dostęp: 03.04.2025)
MASAC/NBDF 2021	National Bleeding Disorders Foundation 2021. MASAC Document #265: MASAC guidelines for pregnancy and perinatal management of women with inherited bleeding disorders and carriers of hemophilia A or B. Approved on March 4, 2021. https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/265_0.pdf (dostęp 08.04.2026)
MASAC/NBDF 2024	National Bleeding Disorders Foundation 2024. MASAC Document #290: MASAC recommendations concerning products licensed for the treatment of hemophilia and selected disorders of the coagulation system. Approved September 14, 2024; endorsed October 2, 2024. https://www.bleeding.org/sites/default/files/document/files/MASAC-Products-Licensed.pdf (dostęp 08.04.2026)
Medicinrådet 2019	Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for vonicog alfa til behandling af von Willebrand sygdom. Versionsnr.: 1.1. Udgivet af Medicinrådet, 13. marts 2019. https://filer.medicinraadet.dk/media/vveldhme/medicinraadets-vurdering-af-klinisk-mervær-di-for-vonicog-alfa-til-von-willebrand-vers-1-1_adlegacy.pdf (dostęp 09.04.2026)
Medicinrådet 2019	Medicinrådets anbefaling vedrørende vonicog alfa som mulig standardbehandling til von Willebrand sygdom. Udgivet af Medicinrådet, 10. april 2019. https://filer.medicinraadet.dk/media/32ye5whe/medicinraadets-anbefaling-vedr-vonicog-alfa-til-von-willebrand-vers-1-0_adlegacy.pdf (dostęp 09.04.2026)
Medicinrådet 2022	Medicinrådets lægemiddelrekommendation og behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til von Willebrand sygdom. Version 1.1. Godkendelsesdato 4. oktober 2022. Ikrafttrædelsesdato 1. januar 2023. https://filer.medicinraadet.dk/media/yrqjmqy4/medicinr%C3%A5dets-l%C3%A6gemiddelrek-og-behandlingsvejl-til-von-willebrand-sygdom-vers-1-1.pdf (dostęp: 09.04.2026)
NHC 2024	Nordic Hemophilia Council (NHC). Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease (VWD). Web version updated April 2024. https://guidelines.nordhemophilia.org/vwd/ (dostęp 08.04.2026)
Nye Metoder 2019	Beslutningsforum for nye metoder. Innkalling og saksdokumenter. Dato: 17. Juni 2019. https://www.nyemetoder.no/49e3b2/siteassets/documents/beslutninger/samlefil-17-juni-2019.pdf (dostęp 10.04.2026)
PTHIT 2022	Zdziarska J, Chojnowski K, Klukowska A et al. Postępowanie w chorobie von Willebranda. Zalecenia Grupy ds. Hemostazy Polskiego Towarzystwa Hematologów i Transfuzjologów 2022. Journal of Transfusion Medicine and Hemostasis. 2022;15(2):100–126. doi:10.5603/jtm.90462.
TLV 2020	Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket. Beslut 1849/2019. Veyvondi. https://www.tlv.se/download/18.54b560a916fcf9fda52ca8f/1579853456171/bes200123_veyvondi.pdf (dostęp: 09.04.2026)
TLV 2020	Tandvårds-och läkemedelsförmånsverket. Underlag för beslut om subvention – Nyansökan. Nämnden för läkemedelsförmåner. Veyvondi (vonikog alfa). Diarienummer: 1849/2019. https://www.tlv.se/download/18.4c3b09a51711f9e75f5769cf/1585744998849/bes190926_veyvondi.pdf (dostęp 09.04.2026)

Pozostałe publikacje

ChPL Haemate-P	Charakterystyka Produktu Leczniczego Haemate-P (ostatnia aktualizacja: 29.09.2023)
ChPL Veyvondi	Charakterystyka Produktu Leczniczego Veyvondi (ostatnia aktualizacja: 20.01.2026)
NICE 2024	Vonicog alfa for preventing haemorrhage in people with von Willebrand disease when desmopressin is ineffective or not suitable [ID6272]. Topic prioritisation. https://www.nice.org.uk/guidance/prioritisation/gid-hte10038 (dostęp 03.04.2026)

10. Załączniki

- Załącznik 1. Stanowisko eksperckie – dr hab. n. med. Olga Zając-Spychała, Kierownik Regionalnego Ośrodka Leczenia Hemofilii i Pokrewnych Skaz Krwotocznych dla Dzieci przy Specjalistycznym Zespole Opieki Zdrowotnej nad Matką i Dzieckiem w Poznaniu
- Załącznik 2. Stanowisko eksperckie – Bogdan Gajewski, Prezes Polskiego Stowarzyszenia Chorych na Hemofilię