

Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi for vonicog alfa til behandling af von Willebrand sygdom

Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd, som udarbejder anbefalinger og vejledninger om lægemidler til de fem regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og nye indikationer kan anbefales som mulig standardbehandling og udarbejder fælles regionale behandlingsvejledninger.

Nye lægemidler vurderes i forhold til effekt, eksisterende behandling og pris. Det skal give lavere priser og lægemidler, der er til størst mulig gavn for patienterne.

De fælles regionale behandlingsvejledninger er vurderinger af, hvilke lægemidler der er mest hensigtsmæssige til behandling af patienter inden for et terapiområde og dermed grundlag for ensartet høj kvalitet for patienterne på tværs af sygehuse og regioner.

Om vurderingen af klinisk merværdi

Vurderingen af klinisk merværdi er Medicinrådets vurdering af, hvor effektiv og sikkert lægemidlet er i forhold til andre lægemidler til den samme gruppe patienter.

Vurderingen af klinisk merværdi indgår, når Medicinrådet skal beslutte, om lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling.

Se Medicinrådets [metodehåndbog](#) for yderligere information.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	13. marts 2019
Ikrafttrædelsesdato	13. marts 2019
Dokumentnummer	45292
Versionsnummer	1.1

© Medicinrådet, 2019. Publikationen kan frit refereres med tydelig kildeangivelse.

Medicinrådet, Dampfærgevej 27-29, 3. th., 2100 København Ø

www.medicinraadet.dk

Sprog: dansk

Format: pdf

Udgivet af Medicinrådet, 13. marts 2019

Indhold

1	Lægemiddelinformationer	3
2	Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi	3
3	Forkortelser.....	4
4	Formål.....	5
5	Baggrund	5
6	Metode.....	6
7	Litteratursøgning	7
8	Databehandling.....	8
9	Klinisk merværdi	8
9.1	Konklusion klinisk spørgsmål 1	8
9.2	Konklusion klinisk spørgsmål 2	9
9.2.1	Gennemgang af studier	9
9.2.2	Resultater og vurdering	12
9.2.3	Evidensens kvalitet	15
9.2.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 2.....	15
9.3	Konklusion klinisk spørgsmål 3	16
9.3.1	Gennemgang af studier	16
9.3.2	Resultater og vurdering	18
9.3.3	Evidensens kvalitet	21
9.3.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 3.....	21
9.4	Konklusion klinisk spørgsmål 4	22
9.4.1	Gennemgang af studier	22
9.4.2	Resultater og vurdering	26
9.4.3	Evidensens kvalitet	29
9.4.4	Konklusion for klinisk spørgsmål 4.....	29
10	Andre overvejelser.....	30
11	Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	32
12	Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau	33
13	Relation til eksisterende behandlingsvejledning	33
14	Referencer.....	33
15	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	35
16	Versionslog.....	36
17	Bilag 1: GRADE-evidensprofiler	37
17.1	Cochrane Risk of Bias	37

1 Lægemiddelinformationer

Lægemidlets oplysninger	
Handelsnavn	Veyvondi
Generisk navn	Vonicog alfa
Firma	Shire
ATC-kode	B02BD10
Virkningsmekanisme	Rekombinant von Willebrand faktor (rvWf)
Administration/dosis	Infusion af 40-80 IE/kg hver 8.-24. time indtil ønsket faktorniveau og hæmostatisk effekt er opnået.
EMA-indikation	Voksne (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom, når behandling med desmopressin alene er ineffektiv eller ikke er indiceret til behandling af spontan blødning, kirurgisk blødning samt forebyggelse af kirurgisk blødning.

2 Medicinrådets konklusion vedrørende klinisk merværdi

Medicinrådet vurderer, at vonicog alfa (Veyvondi) til voksne patienter (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ved on-demand behandling til patienter med lavt FVIII-niveau ($< 30\%$) sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.
- **Ingen klinisk merværdi** ved forebyggelse og behandling af blødning under mindre kirurgiske indgreb sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** ved forebyggelse og behandling af blødning under større kirurgiske indgreb sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.

Evidensens kvalitet er meget lav for alle kliniske spørgsmål.

Den kliniske merværdi for patienter i on-demandbehandling, som har normalt eller let nedsat FVIII-niveau ($> 30\%$), kan ikke vurderes.

Medicinrådet kategoriserer lægemidlers kliniske merværdi i en af følgende kategorier:

Kategori 1. Stor merværdi: Vedvarende og stor forbedring i effektforhold, der ikke tidligere er opnået med et relevant behandlingsalternativ. Eksempler herpå er sygdomsremission, markant stigning i overlevelsestid, langvarigt fravær af alvorlige sygdomssymptomer eller udtalt fravær af alvorlige bivirkninger.

Kategori 2. Vigtig merværdi: Markant forbedring, eksempelvis lindring af sygdomstilstand, moderat stigning i overlevelsestid, lindring af alvorlige symptomer, fravær af alvorlige bivirkninger og væsentligt fravær af andre bivirkninger.

Kategori 3. Lille merværdi: Moderat forbedring, f.eks. reduktion i ikkealvorlige sygdomssymptomer eller fravær af bivirkninger.

Kategori 4. Ingen merværdi: Ingen merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 5. Negativ merværdi: Negativ merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger.

Kategori 6. Ikkedokumenterbar merværdi: Ikkedokumenterbar merværdi sammenlignet med standardbehandling/andre behandlinger. Effektforskellen kan ikke kvantificeres ud fra det videnskabelige datagrundlag.

3 Forkortelser

aPTT	Partiel tromboplastintid
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	<i>European public assessment report</i>
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
IA:	Ikke angivet
IE:	Internationale enheder
IVR:	<i>In vivo recovery</i>
RCo:	Ristocetin co-faktor
rFVIII:	Rekombinant koagulationsfaktor VIII
rvWf:	Rekombinant von Willebrand faktor
vWf:	von Willebrand faktor

4 Formål

Formålet med Medicinrådets vurdering af klinisk merværdi af vonicog alfa (Veyvondi) til voksne (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom er at vurdere den kliniske merværdi i forhold til et eller flere lægemidler til samme patientgruppe (komparator(-er)).

Med udgangspunkt i den kliniske merværdi og en omkostningsanalyse udarbejdet af Amgros vurderer Medicinrådet, om Veyvondi anbefales som mulig standardbehandling.

5 Baggrund

Von Willebrand sygdom

Von Willebrand sygdom er den hyppigste blødersygdom i Danmark, men incidens og prævalens er ikke kendt, da mange milde tilfælde ikke diagnosticeres. Der er registreret i alt ca. 300 patienter med von Willebrand sygdom ved de to hæmofilcentre i henholdsvis København og Aarhus [1].

Von Willebrand sygdom skyldes mangel på virksom von Willebrand faktor (vWf), som er vigtig for blodets hæmostatiske effekt, dvs. blodets evne til at størkne og dermed standse blødning. vWf er bærerprotein for koagulationsfaktor VIII (FVIII), og vWf-mangel er derfor ofte forbundet med nedsat FVIII-niveau. Svær von Willebrand sygdom vil derfor også medføre svær FVIII-mangel og sekundær hæmostasedefekt som ved hæmofili A.

Von Willebrand sygdom klassificeres i forhold til vWf-aktivitet og -niveau [2] og inddeles i type 1-3, som beskrevet i tabel 1. For at stille diagnosen von Willebrand sygdom skal der, foruden nedsat vWf, være en familiehistorie med blødning og klinisk betydende blødningstendens.

Opdelingen af von Willebrand sygdom i henhold til type 1-3 er listet i tabel 1:

Tabel 1: Typer af von Willebrand sygdom

Type von Willebrand sygdom	Årsag	Sværhedsgrad	Behandling
Type 1	Nedsat mængde vWf	Svær, moderat eller mild	On-demand behandling med desmopressin eller vWf ved behov for gentagne doser
Type 2*	Nedsat funktion af vWf	Svær, moderat eller mild	Enkelte i profylakse, de fleste i on-demand behandling med desmopressin eller vWf
Type 3	Fuldstændig mangel på vWf	Altid svær	Profylakse eller on-demand behandling med vWf

*Undertyper inkluderer 2A, 2B, 2M og 2N.

Nuværende behandling

Von Willebrand sygdom behandles i dag med desmopressin, som virker ved at øge mængden af vWf og FVIII i blodet. Patienter, som ikke opnår hæmostase med desmopressin, behandles med infusion af et vWf-præparat. Målet med behandlingen er at opnå hæmostase, dvs. at standse blødning samt sikre, at patienter, som gennemgår kirurgi, ikke har større blødning under det kirurgiske indgreb eller i det postoperative forløb end patienter uden von Willebrand sygdom.

De tre hidtil tilgængelige vWf-præparater er alle plasmaderiverede, og behandling med disse lægemidler kan derfor potentielt medføre en smitterisiko. Rekombinante præparater er derfor generelt at foretrække fremfor plasmaderiverede præparater. Udviklingen af virusinaktiverende metoder har minimeret risikoen for smitte med HIV og hepatitis C. Dog var udbruddet af variant Creutzfeldt-Jakob sygdom i Storbritannien i 1997, som skyldtes prioner, dvs. misfoldede proteiner, en påmindelse om, at det kun er muligt at screene for og inaktivere kendte patogener [1].

Plasmaderiverede vWf-præparater indeholder forskellig mængde FVIII. Da lægemidlerne ikke har entydige generiske navne, benævnes de i denne rapport med handelsnavne. Ifølge RADS' vejledning [3] er første valg behandling med Haemate, som indeholder vWf og FVIII i forholdet 2,4:1. Andet og tredje valg er henholdsvis Wilnativ med vWf og FVIII i forholdet 1:1 eller Willfact med vWf og FVIII i forholdet $\geq 10:1$.

Anvendelse af det nye lægemiddel

Veyvondi er et rekombinant vWf (rvWf)-præparat, der virker som kroppens naturlige vWf. Veyvondi er fremstillet i ovarieceller fra kinesiske hamstere uden brug af humant protein. Veyvondi indeholder ikke FVIII.

Veyvondi er godkendt til behandling af voksne (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom til behandling af spontan blødning, kirurgisk blødning samt forebyggelse af blødning i forbindelse med kirurgiske indgreb, når behandling med desmopressin alene er ineffektiv eller ikke er indiceret.

Veyvondi kan doseres som monoterapi eller i kombination med rekombinant FVIII (rFVIII), og dosering bestemmes individuelt efter patientens vægt, blødningstype, sværhedsgraden af von Willebrand sygdom samt ud fra monitorering af relevante kliniske og klinisk biokemiske parametre. Ved behandling af blødninger bør den initiale dosis af Veyvondi være på 40 til 80 IE/kg. I forbindelse med kirurgi bør FVIII-niveauet vurderes inden for tre timer forud for indledning af det kirurgiske indgreb.

6 Metode

De præspecificerede metoder i protokollen er udarbejdet af Medicinrådet. Ansøgningen er valideret af Medicinrådet.

Ansøger har anvendt og fulgt den præspecificerede metode, jf. protokol, som blev godkendt i Medicinrådet 30. oktober 2018, og har foretaget en narrativ gennemgang af data for alle effektmål. Ansøger har 29. januar 2019 indsendt den endelige ansøgning.

Fagudvalget har genovervejet baggrunden for, at afgrænsningen mellem patienter med normalt og nedsat FVIII-niveau i protokollen blev sat til netop 30 %. Idet definitionsgrænsen for mild hæmofili er et FVIII-niveau på 40 %, vurderer fagudvalget, at afgrænsningen, som blev fastsat for klinisk spørgsmål 1 og 2, i stedet burde være 40 %. Da en ændring til 40 % ikke vil have praktisk betydning for vurderingen af den kliniske merværdi for Veyvondi, vurderer fagudvalget dog, at afgrænsningen på 30 % bibeholdes i vurderingen af Veyvondi.

Fra evidens til kategori. Medicinrådet vurderer den kliniske merværdi af et lægemiddel ud fra den indsendte endelige ansøgning, evt. suppleret med andet materiale. I protokollen blev effektmålene angivet som ”kritiske”, ”vigtige” og ”mindre vigtige”. I vurderingen af klinisk merværdi vægter de kritiske højest, de vigtige næsthøjest og de mindre vigtige indgår ikke.

Den kliniske merværdi kategoriseres først enkeltvis pr. effektmål, hvorefter der foretages en vurdering af den samlede kategori for lægemidlet på tværs af effektmålene. Kategoriseringen pr. effektmål foretages på baggrund af absolutte og relative værdier for det enkelte effektmål. Den relative effekt beskrives med et estimat og et konfidensinterval, der sammenholdes med generiske væsentlighedskriterier. Den absolutte effekt sammenholdes med den i protokollen beskrevne ”mindste klinisk relevante forskel”. Den endelige kategorisering af lægemidlets kliniske merværdi er en delvis kvalitativ proces, hvor der foretages en vurdering af det samlede datagrundlag på tværs af effektmålene.

Vurdering af evidensens kvalitet foretages med udgangspunkt i GRADE og udtrykker tiltroen til evidensgrundlaget for de enkelte effektstørrelser og den endelige kategori for klinisk merværdi. Evidensens kvalitet inddeles i fire niveauer: høj, moderat, lav og meget lav. GRADE-metoden er et internationalt anerkendt redskab til systematisk vurdering af evidens og udarbejdelse af anbefalinger. I denne vurdering er metoden anvendt til at vurdere evidensens kvalitet.

7 Litteratursøgning

Ansøger har udført en systematisk litteratursøgning og identificeret ni publikationer (jf. tabel 2). Fagudvalget har foruden disse ni publikationer identificeret og inkluderet endnu et relevant studie [4] samt orienteret sig i *European public assessment report* (EPAR) og produktresuméerne for Veyvondi, Haemate, Wilnativ og Willfact [5–9].

Tabel 2: Studier anvendt til at besvare klinisk spørgsmål 1-4

Reference	Titel	Klinisk spørgsmål	Lægemiddel
Gill et al., 2015 [10]	Haemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease.	1, 2	Veyvondi
Peyvandi et al., 2018 [11]	A Phase 3 Study of Recombinant von Willebrand Factor in Patients with Severe von Willebrand Disease Who Are Undergoing Elective Surgery.	3, 4	Veyvondi
Borel-Derlon et al., 2007 [12]	Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients.	1, 3	Willfact
Gill et al., 2003 [13]	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.	2	Haemate
Berntorp et al., 2009 [14]	Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease--efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate.	2	Wilnativ
Castaman et al., 2013 [4]	Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: Results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease	2	Haemate
Lethagen et al., 2007 [15]	von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicentre trial in elective surgery.	4	Haemate

Gill et al., 2011 [16]	von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease.	4	Haemate
Windyga et al., 2011 [17]	Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery.	4	Wilnativ
Srivastava A, et al., 2017 [18]	Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures	4	Wilnativ

8 Databehandling

Medicinrådet har ikke fundet anledning til at foretage ændringer af beregninger foretaget af ansøger eller supplere med yderligere beregninger.

Da publicerede studier kun muliggør en narrativ gennemgang af data for alle effektmål, kan Medicinrådet ikke beregne relative effektestimer men kun forholde sig til absolutte værdier i vurderingen af effektmålene.

Ansøger ikke har indsendt data for patienter med normalt eller let nedsat FVIII-niveau. Den kliniske merværdi af Veyvondi kan derfor ikke vurderes for denne population (jf. klinisk spørgsmål 1).

9 Klinisk merværdi

9.1 Konklusion klinisk spørgsmål 1

Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa (Veyvondi), i forhold til plasmaderiveret vWf, ved behandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)?

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi til patienter med von Willebrand sygdom og normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %) **ikke kan vurderes**, da der ikke er data for on-demand behandling til denne patientpopulation.

Datagrundlag

Ansøger henviser til data fra et studie af Veyvondi med 22 patienter, hvoraf langt størstedelen havde von Willebrand sygdom type 3 og dermed fuldstændig mangel på FVIII [10]. Det var planlagt, at patienter fik en initialdosis af FVIII uanset FVIII-niveau. Da langt størstedelen af patientpopulationen har intet FVIII, kan data ikke besvare dette kliniske spørgsmål.

9.2 Konklusion klinisk spørgsmål 2

Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa (Veyvondi), i forhold til plasmaderiveret vWf, ved behandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og lavt FVIII-niveau (< 30 %)?

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi ved on-demand behandling til patienter (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom og lavt FVIII-niveau (< 30 %) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor (meget lav evidenskvalitet).

9.2.1 Gennemgang af studier

Der er fundet et studie af Veyvondi [10] og tre studier af et plasmaderiveret vWf-præparat med indhold af FVIII [4,13,14], som ligger til grund for vurderingen.

Karakteristika

Gill et al., 2015 [10]: Et ukontrolleret fase 3-studie, hvor 31 patienter blev allokeret til seks måneders on-demand behandling. 22 patienter blev behandlet for en blødning i observationsperioden. I alt blev der behandlet 192 blødninger. Uanset patientens FVIII-niveau blev der givet en initialdosis med rvWf i en dosis ratio på 1,3:1 i forhold til FVIII (vWf:ristocetin co-faktor (RCo)/FVIII:C). Det vigtigste primære endepunkt var andel patienter, der opnåede succesfuld behandling af blødninger. Sekundære endepunkter inkluderede andelen af patienter, der opnåede 'meget god' eller 'god' hæmostatisk effekt, antal infusioner af rvWf:rFVIII og/eller rvWf per blødning, antal tilfælde af udvikling af inhibitor (heriblandt mod vWf og/eller FVIII), tromboemboliske hændelser samt uønskede hændelser.

Gill et al., 2003 [13]: Et prospektivt ukontrolleret open-label studie med 33 patienter i on-demandbehandling fra 19 centre, som havde til formål at evaluere effekt og sikkerhed ved behandling med FVIII og vWf-kombinationspræparatet Humate-p (Haemate). Studiet varede ni måneder. Patienterne blev ikke fulgt men blev inkluderet ved alvorlig blødning, og en enkelt patient kunne inkluderes flere gange. I alt blev der behandlet 53 blødninger i studiet. Den gennemsnitlige ratio vWf:RCo til FVIII:C aktivitet for Humate-P er 2,5:1. Hver investigator var i besiddelse af doseringsguidelines, men den endelige dosering var op til hver enkelt investigator. Studiets primære effektmål var hæmostatisk effekt, og derudover blev der rapporteret blødningstyper, sværhedsgrad af blødningerne og alvorlige bivirkninger.

Berntorp et al., 2009 [14]: Berntorp et al. rapporterer data fra fire prospektive, ukontrollerede, ikke-randomiserede multicenter fase 2/3 -studier (n = 44), der havde til formål at evaluere effekten og sikkerhedsprofilen ved behandling med Wilate (Wilnativ). Wilnativ er et vWf kombinationspræparat med en gennemsnitlig ratio vWf:RCo til FVIII:C aktivitet på ca. 0.9. I studiet anføres en anbefalet dosis på 20–50 internationale enheder (IE) Wilate/kg. Faktisk dosis og behandlingstid var dog afhængigt af den enkelte patients kliniske situation (dvs. sværhedsgrad og fysisk placering af blødning). Studiets primære effektmål var hæmostatisk effekt, og derudover blev der rapporteret blødningstyper, sværhedsgrad af blødningerne og alvorlige bivirkninger.

Castaman et al., 2013 [4]: Et prospektivt, observationelt open-label studie, som blev foretaget på tværs af 20 hæmofilicentre i Italien. Studiets formål var at undersøge den kliniske effekt samt sikkerhedsprofilen ved behandling med Haemate. Hver patient blev vurderet ved baseline og herefter 1-4 gange årligt. Behandling med Haemate blev givet både som on-demand ved blødning og/eller som sekundær profylakse og til forebyggelse og behandling i forbindelse med kirurgi. Opfølgningstiden var 24 mdr. Primære endepunkter inkluderede hæmostatisk effekt samt uønskede hændelser.

Tabel 8 viser studiekarakteristika for de fire studier [4,10,13,14].

Tabel 8: Studiekarakteristika for relevante studier vedrørende on-demand behandling

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ
	Gill et al., 2015 [10]	Gill et al., 2003 [13]	Castaman et al., 2013 [4]	Berntorp et al., 2009 [14]
Design	Fase 3, ikke-randomiseret, cross-over, open-label studie	Prospektivt, multicenter, ikke-randomiseret open-label-studie	Prospektivt, observationelt open-label-studie	Prospektivt, ikke-kontrolleret, ikke-randomiseret multicenter fase 2/3-studie
Varighed af on-demand behandling	6 mdr.	Patienter blev fulgt indtil tre dage efter den sidste infusion med interventionen, og hvis investigator vurderede, at patienten ikke ville have gavn af flere infusioner	24 mdr.	IA
Dosis (IE/kg)				
Initialdosis	Mindre blødninger: 40-60 IE vWf:RCO/kg Større blødninger: op til 80 IE vWf:RCO/kg	60-80 IE vWf:RCO (27-26 IE FVIII:C)/kg	vWf:RCO, 40-80 IE/kg og FVIII:C, 20-40 IE/kg	20-50 IE/kg (både vWf:RCO og FVIII:C)
Vedligeholdelsesdosis	IA	40-60 IE vWf:RCO (18-27 IE FVIII:C)/kg	IA	20-50 IE/kg (både vWf:RCO og FVIII:C)
Median dosis i studiet	46,5 IE/kg vWf:RCO	67 IE/kg vWf:RCO - efterfølgende 74 IE	IA	29 IE
Samtidig administration af FVIII:				
Initialdosis	Ja*	Nej [□]	IA	Nej
Vedligeholdelsesdosis	Nej, hvis klinisk forsvarligt	Nej [□]	IA	Nej
Median dosis i studiet	33,6 IE/kg FVIII	IA	IA	IA

* Ved en fejl blev der ikke administreret FVIII ved 10 behandlinger af blødninger hos 3 patienter. Disse blødninger blev alligevel vurderet til 'meget god' hæmostatisk effekt. Samlet blev der givet tillæg af FVIII i 95 % af alle blødninger.

[□] Patienter, hvis FVIII:C-niveauer var for lave i forhold til klinisk praksis og dermed skulle have øget mængde FVIII, modtog en øget dosis af lægemidlet (Humate P). IA, ikke angivet.

Population

Gill et al., 2015 [10]: Inklusionskriterier var svær von Willebrand sygdom defineret ved: type 1 (vWf:RCo < 20 IE/dL); type 2A (vWf:RCo < 20 IE/dL), type 2B (diagnosticeret ved genetisk udredning), type 2N (FVIII:C < 10 % og genetisk udredning, type 2M, type 3 (vWf antigen ≤ 3 IE/dL) eller svær von Willebrand sygdom med tidligere behandling med et vWf-præparat. Patienter måtte ikke være gravide op til studiestart, og der skulle anvendes prævention undervejs i studiet. Eksklusionskriterier inkluderede andre blødningssygdomme, tidligere immunologiske eller kardiovaskulære sygdomme, tromboemboliske hændelser samt udvikling af inhibitor mod vWf eller FVIII.

Gill et al 2003., [13]: Inklusionskriterier var von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin ikke var effektiv, men sværhedsgraden af vWf er ikke defineret. Derudover var inklusionskriteriet en alvorlig, livs- eller legemsdelstruende blødning. Patienter med inhibitor mod vWf blev ekskluderet.

Berntorp et al., 2009 [14]: Inklusionskriterier var alle typer von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin ikke har været effektiv. Eksklusionskriterier inkluderede: graviditet, amning, inhibitor mod vWf eller FVIII, overfølsomhed overfor plasmaderiverede vWf-præparater samt alvorlig sygdom, herunder i nyrer eller lever.

Castaman et al., 2013 [4]: Inklusionskriterier inkluderede alle typer von Willebrand sygdom, begge køn og alle aldre. Patienterne skulle tidligere have modtaget behandling med Haemate.

Populationskarakteristika for de relevante studier [4,10,13,14] er beskrevet i tabel 9:

Tabel 9: Populationskarakteristika for relevante studier vedrørende on-demand behandling.

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ
	Gill et al., 2015 [10]	Gill et al., 2003 [13]	Castaman et al., 2013 [4]	Berntorp et al., 2009 [14]
Aldersafgrænsning	≥ 18 år ≥ 65 år	Patienter i alle aldre	Patienter i alle aldre	≥ 5 år
Patienter i on-demand behandling	22 ^a	33	75 ^α	44
von Willebrand sygdom type (n)				
1	-	9 (27 %)	29	8 (18 %)
1 eller 2	-	-	-	-
2A	1	4	5	6
2B	-	4	14	4
2M	-	-	1	-
2N	4	-	-	2
3	17 (77 %)	12 (36 %)	25 (33 %)	24 (55 %)
Ikke specificeret	-	4	-	-
Alder, år				
Median (range)	37 (18-64)*	31,0	41,0 (1-79)*	IA
Gns (range)	IA	IA	IA	31,9 (5-73)
Vægt, kg				
Median (range)	73,0 (44,0-142,7)*	67,0	IA	IA
Gns (range)	IA	IA	IA	62 (19-104)
Behandling forud for inklusion, n (%)				
On-demand	27 (73,0)§	IA	101 (83,5%)*	IA

Profylakse Kombination af on-demand og profylakse	3 (8,1)§ 7 (18,9)§	IA IA	16 (13,2%)* IA	IA IA
Antal blødninger 12 mdr. forud for studie, median (range)	0,7 (0,0-6,0)#	IA	IA	IA

^a Inklusionskriterier blev baseret på følgende afgrænsninger: svær type 3 eller svær type 1 og type 2A (vWf:RCo, 20 IE/dL), type 2B, type 2N, type 2M, eller type 3 (vWf:Ag \leq 3 IE/dL). 31 patienter blev allokeret til on-demand behandling, men kun 22 af disse patienter oplevede blødninger. □ Af de 75 patienter, som var i on-demand behandling for blødning, var 26 patienter i profylaktisk behandling, mens de 49 patienter kun fik on-demand behandling. *Baseret på den fulde patientpopulation, som modtog vWf (n = 37 for [10] og n = 121 for [4]).

§Vurderet 24 måneder forud for inklusion.

#n = 36. IA, ikke angivet.

I studiet af Veyvondi er der flere patienter med von Willebrand sygdom type 3 i forhold til studierne af Haemate og Wilnativ. Størstedelen af patienterne i studiet af Veyvondi (77 %) har von Willebrand sygdom type 3, mens andelen i studierne af Haemate og Wilnativ er henholdsvis 36 %, 33 % og 55 %. Tidligere behandling samt antallet af blødninger 12 måneder forud for inklusion i studiet er ikke rapporteret i studierne af Haemate og Wilnativ. I studiet af Veyvondi har 95 % af patienterne modtaget samtidig administration af FVIII. Haemate og Wilnativ er kombinationsbehandlinger, men der var mulighed for samtidig administration af FVIII i det ene studie af Haemate [13]. Fagudvalget vurderer, at populationerne i alle tre studier svarer til den prædefinerede population i klinisk spørgsmål 2 (patienter med lavt FVIII-niveau).

9.2.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Jf. protokollen skal klinisk spørgsmål 2 besvares med en sammenligning af Veyvondi med plasmaderiveret vWf. Datagrundlaget tillader ikke indirekte sammenlignende analyser, hvorfor data sammenstilles i en narrativ sammenligning.

Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi) (kritisk)

Målet med behandlingen er at opnå hæmostase og derved standse blødningen på stedet for den vaskulære skade.

Tabel 10. Vurdering af klinisk merværdi: Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater			
		Veyvondi [10]	Haemate [13]	Haemate [4]	Wilnativ [14]
Absolutte forskelle	10 procentpoint forskel i antal blødninger, hvor patienten opnår ”meget god” eller ”god” hæmostatisk effekt	97,9 %* [98,1;100]	98 % [88,1;100]	95,4 % [IA;IA]	96 % [IA;IA]
Evidensens kvalitet	Meget lav				

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

*Data fra Veyvondi EPAR [6]. IA, ikke angivet.

For Veyvondi var andelen af patienter, der opnåede god eller meget god hæmostatisk effekt 97,9 %. I de to studier af Haemate var andelen henholdsvis 98 % og 95,4 % (gns. 96,7 %), mens andelen var 96 % for Wilnativ. Data indikerer dermed, at der ikke er en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne, idet den hæmostatiske effekt er høj (96-97,9 %) for både Veyvondi, Haemate og Willfact.

Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende hæmostatisk effekt sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidenskvalitet).

Antal infusioner per blødning (kritisk)

Antallet af nødvendige infusioner til behandling af en blødning er et kritisk effektmål, da umiddelbar behandlingseffekt skaber hurtigere klinisk bedring, og da et lavere antal infusioner forventes at minimere den praktiske ulempe.

Tabel 11. Vurdering af klinisk merværdi: Antal infusioner per blødning

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater			
		Veyvondi [10]	Haemate [13]	Haemate [4]	Wilnativ [14]
Absolutte forskelle	En infusion	1 (1-4)*	2 (1-36)*	1 (1-28)*	1**
Evidensens kvalitet	Meget lav				

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Median (range).

**Gennemsnitligt antal behandlingsdage.

For Veyvondi rapporteres én median infusion per blødning sammenlignet med to og en i de to studier af Haemate. Der rapporteres ikke antal infusioner per blødning for Wilnativ. Antallet af infusioner per blødning varierer fra 1-28 og 1-36 i de to studier af Haemate sammenlignet med 1-4 for Veyvondi. Fagudvalget vurderer, at variationen i antal infusioner skyldes forskel i sværhedsgrad af blødningerne i studierne. I studiet af Veyvondi var 122 ud af 192 blødninger klassificeret som mindre (’minor’), mens inklusionskriteriet i det ene studie af Haemate var alvorlig blødning, og kun tre ud 53 blødninger blev efterfølgende klassificeret som milde [13]. I dette studie af Haemate indgik både akut ortopædkirurgi, en patient i motorcykelulykke og behandling af en intrakraniell blødning [13]. I det andet studie af Haemate [4] var de typiske blødningstyper næseblod, blødninger i tankkød, ledblødninger, kraftige menstruationer og gastrointestinal blødning. Ca. en

tredjedel af patienterne, der fik on-demand behandling for en blødning, var i profylaktisk behandling, mens de resterende patienter kun fik on-demand behandling. Hæmostatisk effekt er opgjort samlet, og profylaktisk behandling kan påvirke opgørelsen af infusioner per blødning.

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende antal infusioner per blødning sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidenskvalitet).

Inhibitor mod vWf (kritisk)

Patienter med von Willebrand sygdom kan ved behandling med et vWf-præparat udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod vWf, hvorved vWf-præparatet gøres uvirksomt.

Tabel 12: Vurdering af klinisk merværdi: Inhibitor mod vWf

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater			
		Veyvondi [10]	Haemate [13]	Haemate [4]	Wilnativ [14]
Absolutte forskelle	2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	0	IA
Evidensens kvalitet	Meget Lav				

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. IA, ikke angivet.

Forekomst af inhibitor er opgjort til 0 tilfælde for Veyvondi. For Haemate er der registreret 0 tilfælde af inhibitor i det ene studie [4], mens der ikke er oplysninger vedrørende inhibitor i det andet studie [13]. Der er ikke oplysninger om inhibitor for Wilnativ. Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende inhibitor mod vWf sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidenskvalitet).

Anafylaksi (vigtig)

Patienter med von Willebrand sygdom, som udvikler inhibitor mod vWf, kan foruden en større risiko for blødningsepisoder have en risiko for at udvikle livstruende anafylaksi i forbindelse med behandling med et vWf-præparat. Anafylaksi udgør dermed en alvorlig bivirkning.

Tabel 13. Vurdering af klinisk merværdi: Anafylaksi

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater			
		Veyvondi [10]	Haemate [13]	Haemate [4]	Wilnativ [14]
Absolutte forskelle	To hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	IA	IA
Evidensens kvalitet	Meget lav				

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. IA, ikke angivet.

Forekomst af anafylaksi er opgjort til 0 tilfælde for Veyvondi. Der er ikke oplysninger om anafylaksi for Haemate og Wilnativ. Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende anafylaksi sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidenskvalitet).

Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

Fagudvalget ønsker jf. protokollen, at udvikling af venøs tromboemboli rapporteres udelukkende i forhold til alvorlige episoder, hvilket omfatter proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer.

Tabel 14. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlig venøs tromboemboli

		Resultater			
		Veyvondi [10]	Haemate [13]	Haemate [4]	Wilnativ [14]
Absolutte forskelle	To hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	0	0	0
Evidensens kvalitet	Meget lav				

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der er i de inkluderede studier af Veyvondi, Haemate og Wilnativ rapporteret 0 tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli.

Fagudvalget vurderer derfor, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende alvorlig venøs tromboemboli sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidenskvalitet)

9.2.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 2 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

I evidensgennemgangen for sammenligningen af Veyvondi, Haemate og Wilnativ foreligger der ikke direkte sammenlignende studier. Der er derfor ikke estimater for relativ effekt. Da der er tale om en narrativ sammenligning af data fra forskellige studier, vil evidenskvaliteten i udgangspunktet være lav. Den vurderede risiko for bias er moderat, og forskelle i patientkarakteristika og sværhedsgraden af blødninger medfører minimum nedgradering med yderligere ét niveau for 'indirectness'. Samlet set vil evidenskvaliteten derfor som minimum blive meget lav, og der er derfor ikke udarbejdet GRADE-profiler. Risiko for bias-vurderinger af de enkelte studier kan ses i bilag 2.

9.2.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 2

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi som on-demand-behandling til patienter med von Willebrand sygdom og lavt FVIII-niveau (< 30 %) giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor (meget lav evidenskvalitet).

I den samlede vurdering vægter fagudvalget, at der ikke er fundet klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne for de kritiske effektmål hæmostatisk effekt, antal infusioner per blødning og inhibitor mod vWf samt for de vigtige effektmål alvorlig venøs tromboemboli og anafylaksi. Fagudvalget finder på denne

baggrund, at Veyvondi har ingen klinisk merværdi til on-demand behandling af patienter med von Willebrand sygdom og lavt FVIII-niveau sammenlignet med plasmaderiveret vWf.

Evidenskvaliteten er samlet set meget lav for alle effektmålene, hvorfor den samlede evidenskvalitet er meget lav.

9.3 Konklusion klinisk spørgsmål 3

Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa (Veyvondi), i forhold til plasmaderiveret vWf, ved forebyggelse og behandling af blødninger ved mindre kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom?

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi ved forebyggelse og behandling af blødninger ved mindre kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor (meget lav evidenskvalitet).

9.3.1 Gennemgang af studier

Der er fundet et studie af Veyvondi [11] og et studie af et rvWf-præparat uden indhold af FVIII [12], som ligger til grund for vurderingen.

Karakteristika

Peyvandi et al., 2018 [11]: et ukontrolleret fase 3-studie, der havde til formål at evaluere den hæmostatiske effekt og bivirkningsprofil ved behandling af Veyvondi hos patienter med svær von Willebrand sygdom, der gennemgår et elektivt kirurgisk indgreb. I alt blev 15 patienter inkluderet og fulgt i 14 dage efter det kirurgiske indgreb. Studiets primære endemål var hæmostatisk effekt (vurderet på en 4-trinsskala), mens sekundære endemål inkluderede udvikling af inhibitor og tromboemboliske hændelser.

Borel-Derlon et al., 2007 [12] rapporterer to separate studier (kaldet henholdsvis 'Fransk studie' og 'Europæisk studie') på fire separate studiepopulationer: on-demand (n = 26), kirurgi (n = 44), korttidsprofylakse og langtidsprofylakse. Den første studiedel (Fransk studie) blev udført på seks centre i Frankrig og er et ikke-randomiseret farmakokinetisk studie med det formål at undersøge effekt og sikkerhedsprofil ved behandling med Willfact. Tillæg af FVIII blev administreret, hvis baseline FVIII-niveauer var < 20 IE/dL eller i tilfælde af kraftig blødning.

Den anden studiedel (Europæisk studie) er et randomiseret, open-label, farmakokinetisk crossover-studie, som foregik på fem europæiske centre. Studiet sammenlignede behandling med Willfact med behandling med andre vWf-præparater hos patienter med alvorlig von Willebrand sygdom. Ved blødning blev tillæg af FVIII administreret for at bibeholde vWf:RCo og FVIII-niveauer ≥ 30 IE/dL eller i tilfælde af kraftig blødning.

Borel-Derlon et al., 2007 rapporterer ikke forhåndsdefinerede endepunkter, men de vigtigste fund i studiet forholder sig bl.a. til antal infusioner, antal blødninger, median infusionsdosis vWf:RCo IE/kg og 'meget god' eller 'god' hæmostatisk effekt.

Studiekarakteristika for de relevante studier er beskrevet i tabel 15:

Tabel 15: Studiekarakteristika for relevante studier vedrørende forebyggelse og behandling af blødninger ved mindre kirurgiske indgreb

	Veyvondi	Willfact
	Peyvandi et al., 2018 [11]	Borel-Derlon et al., 2007 [12]
NCT-nummer	NCT02283268	NA
Design	Prospektivt fase 3, open-label, ukontrolleret, ikke-randomiseret studie	Prospektivt ukontrolleret ikke-randomiseret multicenterstudie
Definition af mindre kirurgiske indgreb (kirurgi minor)	Inkluderede placering af i.v. adgang, fjernelse af mindre hudforandringer, arroskopi, gastroskopi, coloskopi, eller keglesnit	Ikke klart defineret. Dog angives det, at gastroskopi, coloskopi, hysteroskopi, koronar angiografi og tandrensning blev anset som mindre indgreb
Loadingdosis vWf 12-24 timer forud for indgreb	Alle patienter modtog 40–60 IE/kg vWf:RCo med ønsket målsætningsniveau på ≥ 30 IE/dL	Patienter med baseline FVIII-niveau < 60 IE/dL modtog en infusion af vWf-koncentrat (50 eller 60 IE/kg)
Dosis vWf 1-2 timer forud for indgreb	Hvis FVIII:C målsætningsniveau blev opfyldt, blev alene rvWf administreret	Alle patienter modtog en infusion af vWf-koncentrat (50 eller 60 IE/kg)
Samtidig administration af FVIII 1-2 timer forud for indgreb	Hvis ikke FVIII:C målsætningsniveauer blev opfyldt, så blev rFVIII (Advate) administreret	Ikke prædefineret. Dog angives det, at tillæg af FVIII blev givet ved operationer, som ikke var planlagt. I disse tilfælde var målsætningen at opnå FVIII-niveau på 60 IE/dL
Vurdering af hæmostatisk effekt	24 timer efter sidste perioperative infusion af lægemidlet eller ved det afsluttende besøg 14 dage efter indgreb (alt efter, hvad der kom først for den enkelte patient)	Ved afslutning af det kirurgiske indgreb samt ved udskrivelse fra hospitalet

Population

Peyvandi et al., 2018 [11]: Inklusionskriterier inkluderede svær von Willebrand sygdom defineret ved: type 1 (VWF:RCo < 20 IE/dL, type 2A, type 2B (genetisk udredning), type 2N (FVIII:C < 10 % og genetisk udredning, type 2M eller type 3 (vWf antigen (vWf:Ag) ≤ 3 IE/dL). Eksklusionskriterier inkluderede alder < 18 år, graviditet, amning, inhibitor mod vWf eller FVIII, overfølsomhed overfor komponenter i interventionen, tidligere kendte immunologiske sygdomme, sygdomme i nyrer eller lever, tromboemboliske hændelser og lavt blodpladetal.

Borel-Derlon et al., 2007 [12]: For begge de inkluderede studier var inklusionskriterierne arvelige former af von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin var ineffektiv samt tidligere behandling med pdvWf-præparater eller røde blodceller. Endvidere var der specifikke inklusionskriterier for de to studier: Fransk studie: Patienter med vWf:RCo < 30 IE/dL eller FVIII < 30 IE/dL for type 2 N.

Europæisk studie: Patienter med svær von Willebrand sygdom blev inkluderet, hvis de havde (i) en klinisk blødningshistorik (> 1 blødningsepisode) og ii) mindst én af følgende: a) blødningstid > 15 minutter, b) vWf:RCo < 10 IE/dL eller c) FVIII koaguleringsaktivitet < 20 IE/dL. I begge studier blev patienter med udvikling af inhibitor mod vWf eller FVIII ekskluderet.

Populationskarakteristika for de relevante studier er beskrevet i tabel 16:

Tabel 16: Populationskarakteristika for relevante studier vedrørende forebyggelse og behandling af blødninger ved mindre kirurgiske indgreb

	Veyvondi	Willfact
	Peyvandi et al., 2018 [11]	Borel-Derlon et al., 2007 [12]
Aldersafgrænsning	≥ 18 år	≥ 5 år
Patienter, n	15	44
Mindre kirurgiske indgreb (kirurgi minor), n	4	IA
von Willebrand sygdom type (n)		
1	3	5
1 eller 2	-	-
2	-	-
2A	2	14
2B	1	9
2M	1	1
2N	-	1
3	8 (53 %)	14 (32 %)
Ikke specificeret	-	-
Alder, år [median (range)]	40 (20-70)	37 (5-81) [□]
Vægt, kg [median (range)]	73,5 (52-127,2)	62 (24-102) [□]
BMI [median (range)]	25,6 (17,1-38)	IA
vWf:RCo, median	IA	< 10 (10-33) [□]
FVIII:C Median Gns. (SD), IE/dL Alle typer von Willebrand sygdom	IA	27 (< 1-63) [□]
Type 1	16,4 (19,9) (n = 15)	IA
Type 2A	17 (4) (n = 3)	IA
Type 2B	34,5 (23,3) (n = 2)	IA
Type 2M	36 (IA) (n = 1)	IA
Type 3	66 (IA) (n = 1)	IA
	3,0 (1,5) (n = 8)*	IA

[□]baseret på den fulde patientpopulation (n=50), IA. ikke angivet.

Fagudvalget vurderer, at patienterne i studierne er repræsentative for danske hæmofilpatienter. Selvom der i studiet af Veyvondi er en overrepræsentation af patienter med von Willebrand sygdom type 3 i forhold til studiet af Willfact (53 % versus 32 %), så vurderer fagudvalget, at patienter med von Willebrand sygdom type 3 også er den patientgruppe, som er mest behandlingskrævende i dansk klinisk praksis.

9.3.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Jf. protokollen skal klinisk spørgsmål 3 besvares med en sammenligning af Veyvondi med plasmaderiveret vWf. Datagrundlaget tillader ikke indirekte sammenlignende analyser, hvorfor data sammenlignes i en narrativ sammenligning.

Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi) (kritisk)

Målet med behandlingen er at opnå hæmostase og derved standse skaden (blødningen).

Tabel 17. Vurdering af klinisk merværdi: Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Veyvondi [11]	Willfact [12]
Absolutte forskelle	10 procentpoint forskel i antal blødninger, hvor patienten opnår ”meget god” eller ”god” hæmostatisk effekt	100 %	100 %
Evidensens kvalitet	Meget Lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultatafsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering.

For både Veyvondi og Willfact var andelen af patienter, der opnåede ’god’ eller ’meget god’ hæmostatisk effekt, 100 %. Data indikerer dermed ikke, at der er en klinisk relevant forskel på lægemidlerne. Fagudvalget bemærker dog, at hæmostatisk effekt af Veyvondi blev vurderet 24 timer efter sidste perioperative infusion, mens hæmostatisk effekt for Willfact blev vurderet ved udskrivelse fra hospitalet.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende hæmostatisk effekt sammenlignet med Willfact, idet effekten ligger på samme niveau (meget lav evidens kvalitet).

Antal infusioner per blødning (kritisk)

Antallet af nødvendige infusioner til behandling af en blødning er et kritisk effektmål, da umiddelbar behandlingseffekt skaber hurtigere klinisk bedring, og da et lavere antal infusioner forventes at minimere den praktiske ulempe.

Tabel 18. Vurdering af klinisk merværdi: Antal infusioner per blødning

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Veyvondi [11]	Willfact [12]
Absolutte forskelle	En infusion	3-5* (2-5)	2-9* (1-21)
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Data er opgjort kombineret for orale indgreb og mindre kirurgiske indgreb og angives derfor som interval og range (lavest til højest antal infusioner per blødning ved de to typer kirurgi).

Fagudvalget ønsker at gøre opmærksom på nedenstående forskelle i datagrundlaget i de to studier: Antallet af infusioner per blødning er for Veyvondi rapporteret for henholdsvis orale og mindre kirurgiske indgreb [11]. Ansøger har kombineret data for disse to typer kirurgi, og den absolutte medianværdi er derfor angivet som et interval. Antal infusioner per blødning er for Willfact rapporteret for henholdsvis generelle, dentale, biopsi og invasive procedurer [12], og ansøger har opgjort en samlet værdi og range for disse typer kirurgi. Fagudvalget bemærker, at variationen i antal infusioner kan være relateret til forskelle i typen af kirurgi og til sværhedsgraden af von Willebrand sygdom i de to studier. Andelen af patienter med type 3 von Willebrand sygdom er større i Veyvondi-studiet sammenlignet med Willfact-studiet. Patienter med von Willebrand

sygdom type 3 vil ofte have brug for mere behandling, dvs. flere infusioner. For Veyvondi rapporteres antal infusioner for større ("major"), mindre ("minor") og orale indgreb, mens der for Willfact rapporteres for typen af indgreb. Derudover opgives det samlede antal infusioner for Veyvondi inklusive den 12-24 timers præoperative infusion, mens denne infusion ikke er medtaget i opgørelsen for Willfact.

Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende antal infusioner per kirurgisk indgreb sammenlignet med Willfact (meget lav evidenskvalitet).

Inhibitor mod vWf (kritisk)

Patienter med von Willebrand sygdom kan ved behandling med et vWf-præparat udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod vWf, hvorved vWf-præparatet gøres uvirksomt. Fagudvalget har vurderet, at to hændelser i hvert studie udgør den mindste klinisk relevante forskel.

Tabel 19. Vurdering af klinisk merværdi: Inhibitor mod vWf

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Veyvondi [11]	Willfact [12]
Absolutte forskelle	2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	0*
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Kun von Willebrand sygdom type 3 patienter (n=18) er screenet.

Data for udvikling af inhibitor overfor vWf er for Willfact kun rapporteret for vWf type 3-patienter. Datagrundlaget tillader derfor ikke en sammenligning, men fagudvalget bemærker, at der i de tilgængelige data ikke rapporteres tilfælde af inhibitor.

Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende inhibitor mod vWf sammenlignet med Willfact (meget lav evidenskvalitet).

Anafylaksi (vigtig)

Patienter med von Willebrand sygdom, som udvikler inhibitor mod vWf, kan foruden en større risiko for blødningsepisoder have en risiko for at udvikle livstruende anafylaksi i forbindelse med behandling med et vWf-præparat, og anafylaksi udgør dermed en alvorlig bivirkning.

Tabel 20. Vurdering af klinisk merværdi: Anafylaksi

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Veyvondi [11]	Willfact [12]
Absolutte forskelle	To hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. IA, ikke angivet.

Forekomst af anafylaksi er opgjort til 0 tilfælde for Veyvondi. Der er ikke oplysninger om anafylaksi for Willfact. Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende anafylaksi sammenlignet med Willfact (meget lav evidenskvalitet).

Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

Fagudvalget ønsker jf. protokollen, at udvikling af venøs tromboemboli udelukkende rapporteres i forhold til alvorlige episoder, hvilket omfatter proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer.

Tablet 21. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlig venøs tromboemboli

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater	
		Veyvondi [11]	Willfact [12]
Absolutte forskelle	To hændelser i hvert af de aktuelle studier	1	0
Evidensens kvalitet	Meget lav		

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der er for Veyvondi rapporteret ét tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli (en dyb venøs tromboemboli). I EPAR'en vurderes det, at hændelsen ikke har en sandsynlig relation til lægemidlet [6]. Der blev ikke rapporteret tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli for Willfact, og data indikerer dermed, at der ikke er en klinisk relevant forskel mellem de to lægemidler.

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende alvorlig venøs tromboemboli sammenlignet med Willfact, idet hændelsesraterne er sammenlignelige (meget lav evidenskvalitet).

9.3.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 3 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

I evidensgennemgangen for sammenligningen af Veyvondi og Willfact foreligger der ikke direkte sammenlignende studier. Da der er tale om en narrativ sammenligning af data fra forskellige studier, vil evidenskvaliteten i udgangspunktet være lav. Den vurderede risiko for bias er moderat, og forskelle i patientkarakteristika medfører minimum nedgradering med yderligere ét niveau for *indirectness*. Samlet set vil evidenskvaliteten derfor som minimum blive meget lav, og der er derfor ikke udarbejdet GRADE-profiler. Risiko for bias vurderinger af de enkelte studier kan ses i bilag 2.

9.3.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 3

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi til forebyggelse og behandling af blødninger ved mindre kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom giver **ingen klinisk merværdi** sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor (meget lav evidenskvalitet).

I den samlede vurdering vægter fagudvalget, at der ikke er fundet klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne for de kritiske effektmål hæmostatisk effekt, antal infusioner per blødning og inhibitor mod vWf samt for de vigtige effektmål alvorlig venøs tromboemboli og anafylaksi. Fagudvalget bemærker, at datagrundlaget for sammenligningen er usikkert, og der er store forskelle i definitionen af mindre kirurgiske indgreb samt i opgørelsen af antal infusioner for lægemidlerne. Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidternes ens virkningsmekanismer vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** til forebyggelse og behandling af blødninger ved mindre kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.

Evidenskvaliteten er meget lav for alle effektmålene, og samlet set er evidensens kvalitet derfor meget lav.

9.4 Konklusion klinisk spørgsmål 4

Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa (Veyvondi), i forhold til plasmaderiveret vWf, ved forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom?

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi ved forebyggelse og behandling af blødninger ved større kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor (meget lav evidenskvalitet).

9.4.1 Gennemgang af studier

Der blev fundet et studie af Veyvondi [11] og fire studier af plasmaderiverede vWf-præparater med indhold af FVIII [15–18], som vil indgå i vurderingen.

Karakteristika

Peyvandi et al., 2018 [11]: Se afsnit 9.3.1.

Gill et al., 2011 [16]: Et prospektivt open-label fase 4-studie, der havde til formål at vurdere effekten, bivirkningsprofilen og optimal dosis ved behandling med Humate-P (Haemate) hos patienter med von Willebrand sygdom, som får foretaget elektive kirurgiske indgreb. Studiets primære endemål var hæmostatisk effekt, anslået blodtab, antal infusioner og tromboemboliske hændelser.

Lethagen et al., 2007 [15]: Et prospektivt, open-label, multicenterstudie, der havde til formål at vurdere muligheden for at dosere Haemate baseret på farmakokinetiske analyser ved behandling af patienter med von Willebrand sygdom, der får foretaget kirurgiske indgreb. Loadingdosis blev beregnet ud fra den enkelte patients farmakokinetiske analyser, mens postoperativ dosis blev besluttet af den behandlende læge. Studiets primære endemål er ikke angivet, men publikationen rapporterer bl.a. hæmostatisk effekt.

Srivastava et al., 2017 [18]: Et prospektivt open-label multicenter fase 3-studie, der havde til formål at evaluere effekt og bivirkningsprofil ved behandling med Wilate (Wilnativ) ved kirurgiske indgreb. Primære endemål inkluderede hæmostatisk effekt (vha. en 4-trinsskala), mens sekundære endemål inkluderede intraoperativ og postoperativ hæmostatisk effekt samt udvikling af inhibitor og alvorlige bivirkninger.

Windyga et al., 2011 [17] rapporterer data fra fire prospektive open-label, ukontrollerede, ikke-randomiserede multicenter fase 2/3-studier, der havde til formål at evaluere effekt og bivirkningsprofil ved behandling med Wilnativ til forebyggelse og behandling af blødning i forbindelse med kirurgiske indgreb. Primære endemål inkluderer hæmostatisk effekt (vha. en 4-trinsskala, dog med forskellig definition på tværs af de fire studier) og uønskede hændelser.

Studiekarakteristika for de relevante studier [11,15–18] er beskrevet i tabel 22:

Table 22: Studiekarakteristika for relevante studier vedrørende forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ	Wilnativ
	Peyvandi et al., 2018 [11]	Gill et al., 2011 [16]	Lethagen et al., 2007 [15]	Srivastava et al., 2017 [18]	Windyga et al., 2011 [17]
NCT-nummer	NCT02283268	NCT00168090	NA	NCT01365546	NA
Design	Prospektivt fase 3, open-label, ukontrolleret, ikke-randomiseret studie	Prospektivt fase 4, open-label, multinationalt studie	Prospektivt open labe, multicenter kohorte-studie	Prospektivt fase 3, open-label, multinationalt, multicenterstudie	Pooled data fra fire prospektive fase 2/3, open-label, ikke-kontrollerede, ikke-randomiserede multicenterstudier
Definition af større kirurgiske indgreb (kirurgi major)	<i>“Those that carried a significant risk of large volume blood loss or blood loss into a confined anatomical space, such as major orthopaedic-, abdominal-, gynaecologic-, head and neck-, intracranial-, cardiovascular- or spinal-surgery, and extraction of impacted third molars”.</i>	<i>“Operation involving considerable hazard or risk to life or limb, frequently involving general anaesthesia, multiple (>2) tooth extractions and removal of >1 impacted wisdom tooth”.</i>	<i>“Arthroscopic removal of osteosynthesis material, total knee replacement, hysterectomy, Hysterectomy-adnexectomy, extraction of greater than or equal to four teeth, laparoscopic cholecystectomy, removal of basalioma, mandibular osteotomy”.</i>	<i>“Orthopaedic, obstetric/gynaecological, gastrointestinal, dental and ear, nose and throat surgeries”.</i>	<i>“Requirement for general or spinal anaesthesia, surgical opening into the great body cavities, procedures where severe haemorrhage was possible, orthopaedic interventions involving joints (ankle, knee, hip, wrist, elbow, shoulder), 3rd molar extraction, surgeries or conditions in which the subject's life was considered at risk”.</i>
Opfølgningstid	Dag 14 efter indgreb	24 timer efter sidste infusion eller på dag 14 efter indgreb, alt efter hvad der kom først for den enkelte patient	Dag 14 efter indgreb	Afhængigt af evt. postoperativ blødning blev vurderingen foretaget umiddelbart efter indgrebet eller indtil 24 timer efter sidste infusion af lægemidlet	Vurderingen blev foretaget efter komplet heling efter indgrebet (ved investigators diskretion)
Præoperativ dosis vWf forud for indgrebet (IE/kg)	Alle patienter modtog en dosis 12-24 timer forud for indgrebet, og en dosis 1-2 timer forud for indgrebet Mean præoperativ dosis 12-24 timer før 49.3 IE/kg	Dosis var individuel og blev beregnet ud fra patientens farmakokinetiske værdier. Loading dosis blev fastsat for at opnå plasma VWF:RCo niveau på 50–60 IE/dL for oral/kirurgi	Dosis var individuel og blev beregnet ud fra patientens farmakokinetiske værdier.	Alle patienter modtog i <i>in vivo recovery</i> undersøgelsen 60 IE/kg Wilate til beregning af den optimale dosis til det kirurgiske indgreb. Følgende guidelines var aktuelle:	I ét af studierne blev dosis besluttet af den behandlende læge. I de tre andre studier blev følgende anbefalinger fulgt: kirurgi major: dosis givet dagligt eller hver anden dag med formål om at holde FVIII:C > 50 IE/dl indtil heling efter indgreb. Kirurgi minor: dosis givet dagligt eller hver anden dag med formål

Dosis ved efterfølgende infusioner	Mean loading dose 1-2 timer før 37.6 IE/kg Efterfølgende kumuleret dosis 214 IE/kg	minor kirurgi, og 80–100 IE/dL for kirurgi major Mean 61.2 IE/kg Efterfølgende dosis 47 IE/kg svær von Willebrand sygdom (35 IE/kg ikke svær) Gange antal infusioner = 10	Mean 66.5 IE/kg Efterfølgende kumuleret dosis 307 IE/kg Dag 0-2: 46,1 Dag 3-6: 43,1 Dag > 6: 42,3	Kirurgi major: loadingdosis på 40–60 vWf:RCo IE/kg Mean 54.7 IE/kg Efterfølgende dosis 30.0 IE/kg	om at holde FVIII:C > 30 IE/dl indtil heling efter indgreb. Mean 49 IE/kg Efterfølgende dosis 21 IE/kg Gange antal infusioner = 10
Kumulativ dosis for hele indgrebet*	307 IE/kg	531,2 IE/kg	373,5 IE/kg	368,8 IE/kg	280 IE/kg
Samtidig administration af FVIII 1-2 timer forud for indgreb	Hvis ikke FVIII:C var høj nok tre timer før indgrebet, blev der suppleret med rFVIII (Advate) (aktuelt for patienter)	IA	IA	IA	IA
Tidspunkt for vurdering af hæmostatisk effekt	24 timer efter sidste perioperative infusion af lægemidlet eller ved dag 14 efter indgreb, alt efter hvad der kom først for den enkelte patient	24 timer efter sidste infusion af vWf/FVIII koncentrat eller på dag 14, alt efter hvad der kom først for den enkelte patient	Prædefineret tidspunkt ikke angivet. I publikationen rapporteres effekt ved dag 0 (kirurgi), dag 1 og dag 14	Vurderet af kirurg efter afsluttet operation samt post-operativt (fra afsluttet operation indtil 24 timer efter sidste infusion af lægemidlet) af investigator	Efter fuldstændig heling efter kirurgi (ved investigators diskretion).

*Beregnet ud fra oplysninger vedrørende mediane doser angivet i studierne.

Population

Peyvandi et al., 2018 [11]: Se afsnit 9.3.1.

Gill et al., 2011 [16]: Inklusionskriterier inkluderede von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin ikke havde været effektivt samt påkrævet behandling med vWf og FVIII i forbindelse med kirurgi. Eksklusionskriterier inkluderede anden blødersygdom, inhibitor mod vWf eller FVIII, akut kirurgi, overfølsomhed for Humate-P, anden behandling for vWf modtaget inden for fem dage forud for studiestart, graviditet > 20. svangerskabsuge.

Lethagen et al., 2007 [15]: Inklusionskriterier inkluderede diagnose med von Willebrand sygdom, historiske blødninger, alder > 5 år samt et planlagt kirurgisk indgreb forventet til at kræve hospitalsindlæggelse i mindst 24 timer. Eksklusionskriterier inkluderede inhibitor mod vWf eller FVIII samt blodpladetype von Willebrand sygdom.

Srivastava et al. 2017 [18]: Inklusionskriterier inkluderede alder > 6 år, diagnose med von Willebrand sygdom samt påkrævet behandling med et vWf-præparat i forbindelse med et større kirurgisk indgreb. Eksklusionskriterier inkluderede anden blødersygdom, kendt forekomst af inhibitor mod vWf eller FVIII, overfølsomhed overfor Wilnativ eller andre vWf-præparater, samt graviditet indtil 20. graviditetsuge.

Windyga et al., 2011 [17]: Inklusionskriterier inkluderede diagnose med von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin var ineffektiv. Tre af studierne inkluderede patienter > 12 år, mens det ene studie inkluderede patienter ≤ 12 år. Eksklusionskriterier inkluderede graviditet og amning, kendt forekomst af inhibitor mod vWf eller FVIII, overfølsomhed overfor plasmaderiverede- eller blodpræparater samt lever- eller nyresygdom.

Populationskarakteristika for de relevante studier [11,15–18] er beskrevet i tabel 23:

Tabel 23: Populationskarakteristika for relevante studier vedrørende forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ	Wilnativ
	Peyvandi et al., 2018 [11]	Gill et al., 2011 [16]	Lethagen et al., 2007 [15]	Srivastava et al., 2017 [18]	Windyga et al., 2011 [17]
Aldersafgrænsning	≥ 18 år	Alle aldre	> 5 år	≥ 6 år	Alle aldre
Patienter, totalt (n)	15	42	28	28	32
Patienter, kirurgi major (n)	10	25	16	21	27
von Willebrand sygdom type (n)*					
1	3	17	10	7	4
2	-	-	-	2	9
2A	2	2	10	-	-
2B	1	4	-	-	-
2M	1	6	1	-	-
3	8	13	8	21	19
Alder, år [median (range)]	40 (20-70)	21 (1-75)	NA (5-65+)	36,0 (12-74)#	50 (6-77)
Vægt, kg [median (range)]	73,5 (52-127,2)	IA	IA	63,7 (39-126)#	67 (28-104)
BMI [median (range)]	25,6 (17,1-38)	24,9 (13,3-63,6)	IA	26,6 (IA)	IA
vWf:RCo, IE/dL [median (range)]	IA	13 (6-124)	18,0 (6,7-32,0)	22,5 (3-38)#	10 (0-86)§
FVIII:C, IE/dL [median (range)]	IA	39 (0,5-96)	36,0 (14,0-46,0)	43,0 (2-65)#	10 (2-125)§

FVIII:C, mean (SD), IE/dL					
Alle von Willebrand sygdom typer (n=15)	16,4 (19,9)	IA	2,4 (1,8-3,0)**	IA	IA
Type 1 (n = 3)	17 (4)		2,4 (1,8-2,6)**		
Type 2A (n = 2)	34,5 (23,3)		2,2 (1,7-3,2)**		
Type 2B (n = 1)	36		IA**		
Type 2M (n = 1)	66		3,3 (3,3-3,3)**		
Type 3 (n = 8)*	3,0 (1,5)		2,3 (2,1-3,6)**		

*Opgjort for den totale studiepopulation. **Median og IQR. #Opgjort for intention-to-treat populationen (n = 30). §Manglende data for en patient. IA, ikke angivet.

I alle studierne ses en overrepræsentation af patienter med von Willebrand sygdom type 3 i forhold til den samlede danske population, omend overrepræsentationen er mest udtalt for Wilnativ. En gennemsnitlig dansk population med von Willebrand sygdom vil muligvis have behov for lavere vWf-doser end i studierne.

9.4.2 Resultater og vurdering

Resultater og vurdering af de effektmål, som fagudvalget har præspecificeret som henholdsvis kritiske og vigtige, følger nedenfor.

Jf. protokollen skal klinisk spørgsmål 4 besvares med en sammenligning af Veyvondi med plasmaderiveret vWf. Datagrundlaget tillader ikke indirekte sammenlignende analyser, og data sammenlignes derfor i en narrativ sammenligning.

Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi) (kritisk)

Målet med lægemiddelbehandlingen er at opnå hæmostase og derved standse skaden (blødningen).

Tabel 24. Vurdering af klinisk merværdi: Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi)

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater				
		Veyvondi [11]	Haemate [16]	Haemate [15]	Wilnativ [18]	Wilnativ [17]
Absolutte forskelle	10 procentpoint forskel i antal blødninger, hvor patienten opnår ”meget god” eller ”god” hæmostatisk effekt	100 %	91,4 %* 94,3 %§	96,3 %# 100 %□	96,7 %	96 %
Evidensens kvalitet	Meget lav					

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data på de absolutte og relative værdier fra resultat afsnittet, som indgår i Medicinrådets vurdering. *Vurderet umiddelbart post-operativt, §vurderet senere end post-operativt, #vurderet på dagen for indgrebet; □vurderet dag 1 post-operativt.

For Veyvondi, Haemate og Wilnativ var andelen af patienter, der opnåede ’god’ eller ’meget god’ hæmostatisk effekt 91,4-100 %. Data indikerer derfor ikke, at der er en klinisk betydende forskel imellem lægemidlerne. Fagudvalget bemærker, at både klassificeringen af større kirurgiske indgreb (kirurgi major) samt tidspunktet for vurdering af den hæmostatiske effekt varierer mellem de inkluderede studier.

Samlet vurderer fagudvalget derfor, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende hæmostatisk effekt sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidens kvalitet).

Antal infusioner per blødning (kritisk)

Antallet af nødvendige infusioner til behandling af en blødning er et kritisk effektmål, da umiddelbar behandlingseffekt skaber klinisk bedring, og da et lavere antal infusioner forventes at minimere den praktiske ulempe.

Tabel 25. Vurdering af klinisk merværdi: Antal infusioner per blødning ved større kirurgiske indgreb

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
		Veyvondi [11]	Haemate [16]	Haemate [15]	Wilnativ [18]	Wilnativ [17]
Absolutte forskelle	En infusion	7,5 (4-15) median, (range)	10 (4-55) median, (range)	7 (4.5-11.5) IQR) 8 (inkl. loadingdosis)	IA	12 (1-29) median, (range)
Evidensens kvalitet	Meget lav					

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Det rapporterede mediane antal infusioner ved større kirurgiske indgreb er lavere for Veyvondi end for Haemate og Wilnativ, og den mindste klinisk relevante forskel er opnået til fordel for Veyvondi. Der rapporteres en mindre variation i antallet af infusioner med Veyvondi sammenlignet med de to komparatorer. Der blev givet samtidig administration af FVIII i studiet af Veyvondi. Det er ikke oplyst for de øvrige studier, men FVIII-niveauet var lavere blandt patienter, der blev behandlet med Wilnativ [17].

Fagudvalget bemærker, at der i Gill et al. 2011 [16] rapporteres en range på 4-55 infusioner per blødning ved større kirurgiske indgreb, og to type 2 patienter rapporteres at have fået kirurgiske komplikationer i forbindelse med operationerne. Disse to patienter havde de længste behandlingstider (henholdsvis 19 og 26 dage), og den tidskrævende behandling af disse to patienter kan være medvirkende til den brede range.

Fagudvalget vurderer, at større kirurgiske indgreb kan gennemføres med færre doser Veyvondi end Wilnativ og Haemate, især når man påtænker, at to doser ud af de i alt syv gives præoperativt henholdsvis 12-24 og 1-2 timer før indgrebet. De farmakokinetiske studier af Veyvondi tyder også på længere halveringstid, både målt som vW:rcof og stigning i endogen FVIII. Omvendt er den kumulerede dosis af vWf lavest i studiet med Wilnativ, der samtidig har det højeste antal infusioner men samtidig det laveste forbrug af FVIII ([17], tabel 22). Studiet af Haemate [16] med den højeste kumulative dosering havde højere målværdi for vWf og FVIII, og flere patienter opnåede kliniske værdier, som ligger over det normale kliniske niveau. Fagudvalget vurderer, at forskellen mellem studierne ikke udelukkende kan tilskrives en større effekt af Veyvondi, men dokumenterer, at patienter kan opnå effektiv hæmostase ved større kirurgiske indgreb med færre doser af Veyvondi. Datagrundlaget er usikkert, og derfor vurderer fagudvalget, at Veyvondi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** vedrørende antal infusioner per kirurgisk indgreb sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidens kvalitet).

Inhibitor mod vWf (kritisk)

Patienter med von Willebrand sygdom kan ved behandling med et vWf-præparat udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod vWf, hvorved vWf-præparatet gøres uvirksomt.

Tabel 26. Vurdering af klinisk merværdi: Inhibitor mod vWf

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
		Veyvondi [11]	Haemate [16]	Haemate [15]	Wilnativ [18]	Wilnativ [17]
Absolutte forskelle	2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	0	0	0
Evidensens kvalitet	Meget Lav					

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. IA, ikke angivet.

I protokollen har fagudvalget vurderet, at to hændelser af inhibitorudvikling mod vWf i hvert studie udgør den mindste klinisk relevante forskel. Data for udvikling af inhibitor overfor vWf er rapporteret inkonsistent, og i de tilgængelige data rapporteres ingen tilfælde af inhibitor. Data tyder derfor på, at der ikke er en klinisk betydende forskel mellem lægemidlerne.

Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende inhibitor mod vWf sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidens kvalitet).

Anafylaksi (vigtig)

Patienter med von Willebrand sygdom, som udvikler inhibitor mod vWf, kan foruden en større risiko for blødningsepisoder have en risiko for at udvikle livstruende anafylaksi i forbindelse med behandling med et vWf-præparat. Anafylaksi udgør dermed en alvorlig bivirkning.

Tabel 27. Vurdering af klinisk merværdi: Anafylaksi

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
		Veyvondi [11]	Haemate [16]	Haemate [15]	Wilnativ [18]	Wilnativ [17]
Absolutte forskelle	2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	IA	IA	IA
Evidensens kvalitet	Meget lav					

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecifiserede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering. IA, ikke angivet

Forekomst af anafylaksi er opgjort til 0 tilfælde for Veyvondi. Der er ikke oplysninger om anafylaksi for Haemate og Wilnativ. Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi** vedrørende anafylaksi sammenlignet med Haemate og Wilnativ (meget lav evidens kvalitet).

Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

Fagudvalget ønsker jf. protokollen, at udvikling af venøs tromboemboli rapporteres udelukkende i forhold til alvorlige episoder, hvilket omfatter proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer.

Tabel 28. Vurdering af klinisk merværdi: Alvorlig venøs tromboemboli

	Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering				
		Veyvondi [11]	Haemate [16]	Haemate [15]	Wilnativ [18]	Wilnativ [17]
Absolutte forskelle	2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	1	0	1	0	0
Evidensens kvalitet	Meget lav					

ANM: Første kolonne indeholder de i protokollen og metodehåndbogen præspecificerede grundlag for vurderingen. Anden kolonne indeholder data fra ansøgningen, som indgår i Medicinrådets vurdering.

Der er for Veyvondi rapporteret ét tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli (en dyb venøs tromboemboli). I EPAR'en vurderes det, at hændelsen ikke har en sandsynlig relation til lægemidlet [6]. For Haemate er der rapporteret ét tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli (en lungeemboli), der af investigator blev vurderet til sandsynligvis at være relateret til lægemidlet. Der blev ikke rapporteret tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli for Wilnativ. Data indikerer dermed, at der ikke er forskel i risiko for alvorlig venøs tromboemboli for Veyvondi sammenlignet med Haemate og Wilnativ.

Samlet vurderer fagudvalget, at Veyvondi har **ingen klinisk merværdi**, da hændelsesraterne vedrørende alvorlig venøs tromboemboli er sammenlignelige for Veyvondi, Haemate og Wilnativ (meget lav evidenskvalitet).

9.4.3 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet for klinisk spørgsmål 4 er samlet set vurderet som værende **meget lav**. Overvejelser vedrørende evidensens kvalitet kan ses i bilag 2.

I evidensgennemgangen for sammenligningen af Veyvondi, Haemate og Wilnativ foreligger der ikke direkte sammenlignende studier. Da der er tale om en narrativ sammenligning af data fra forskellige studier, vil evidenskvaliteten i udgangspunktet være lav. Den vurderede risiko for bias er i alle studier moderat, hvilket primært skyldes studiernes uklare beskrivelser af studiedesign, herunder patientallokering, dosis og opfølgningstid samt manglende data. Derudover medfører forskelle i patientkarakteristika, herunder von Willebrand sygdomstype og operationskarakteristika, som minimum nedgradering med yderligere ét niveau for 'indirectness'. Samlet set vil evidenskvaliteten derfor som minimum blive meget lav, og der er derfor ikke udarbejdet GRADE-profiler. Risiko for bias-vurderinger af de enkelte studier kan ses i bilag 2.

9.4.4 Konklusion for klinisk spørgsmål 4

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi til forebyggelse og behandling af blødninger ved større kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom giver en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor (meget lav evidenskvalitet).

I den samlede vurdering vægter fagudvalget, at der er fundet klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne for det kritiske effektmål antal infusioner per større kirurgiske indgreb. Der er ikke fundet forskel for effektmålene hæmostatisk effekt og tromboemboli. Datagrundlaget for det vigtige effektmål anafylaksi tillod ikke fagudvalget at foretage en vurdering af den kliniske merværdi for Veyvondi. Fagudvalget finder på denne baggrund, at Veyvondi har en **ikkedokumenterbar klinisk merværdi** til forebyggelse og blødninger i forbindelse med større kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.

Evidenskvaliteten er samlet set meget lav for alle effektmålene. Fagudvalget vurderer på den baggrund, at den samlede evidenskvalitet er meget lav.

10 Andre overvejelser

Anvendelse af rekombinant vs. plasmaderiveret vWf-præparat

Veyvondi er det første rekombinante vWf-præparat til patienter med von Willebrand sygdom. Plasmaderiverede produkter anses i dag for sikre, og der er ikke registreret overførsel af nye tilfælde af HIV eller hepatitis C siden 1993. Andre patogener, f.eks. parvovirus B19, er dog relativt resistente for alle kendte virusinaktiveringsmetoder, og der kan desuden kun screenes og behandles for kendte smitteagens. Ved brug af rekombinante præparater er risikoen for blodbårne virus derimod elimineret. På den baggrund vurderer fagudvalget, at rekombinante præparater som udgangspunkt er mere sikre og derfor foretrakkes.

Samtidig administration af FVIII

Hos patienter, der har behov for både vWf og FVIII (patienter med FVIII < 30 %), vil det af praktiske hensyn være en fordel at anvende et kombinationspræparat fremfor Veyvondi. Veyvondi er fortrinsvis undersøgt hos patienter med type 3, som har total mangel på FVIII, og næsten alle patienter i on-demand behandling fik også tillæg af FVIII. Da Veyvondi kun indeholder rvWf, vil patienter med lavt FVIII-niveau have brug for to præparater ved on-demand behandling. Fagudvalget vurderer derfor, at der for patienter med lavt FVIII-niveau vil være en anseelig praktisk ulempe forbundet med Veyvondi ved on-demand behandling.

Valg af vWf-præparat ved kirurgi

Ved kirurgiske indgreb vil det være nødvendigt at påbegynde behandling med Veyvondi eller Willfact 12-24 timer før indgrebet og kontrollere niveauet af FVIII tre timer før indgrebet med henblik på eventuel yderligere infusion af FVIII. Ved behandling med Haemate og Wilnativ behøver man ikke påbegynde behandling før 30-60 minutter forud for indgrebet.

Fagudvalget vurderer, at der ved kirurgi foretrakkes brug af det vWf-præparat, som patienten forud for det kirurgiske indgreb har anvendt til on-demand eller profylakse. Dosis og effekt af vWf-præparatet vil dermed allerede være testet og afprøvet hos den enkelte patient, og virkningen af vWf-præparatet vil være forudsigelig uden behov for monitorering umiddelbart før indgrebet. Ved behov for skift til et præparat med lavere indhold af FVIII foretrakkes Veyvondi, da det er rekombinant.

Sammenligningsgrundlag for doser

Effekten af 20 enheder Wilnativ er sammenlignelig med effekten af 40 enheder af de øvrige lægemidler. Lavest anbefalede doser fra produktresuméerne (fra enten EMA eller Lægemiddelstyrelsen) for lægemidlerne [5,7-9] er angivet i tabellen nedenfor. Dette stemmer overens med fagudvalgets kliniske erfaring, og de ækvieffektive doser for Haemate, Willfact, Wilnativ og Veyvondi er derfor 40, 40, 20 og 40 IE/kg.

Lægemiddel	Sammenligningsdosis
Haemate	40 IE/kg
Willfact	40 IE/kg
Wilnativ	20 IE/kg
Veyvondi	40 IE/kg

Lægemiddelhåndtering

De patienter, der har det laveste forbrug, bør have det vWf-præparat, der har længst holdbarhed for at minimere spild. Både Veyvondi, Haemate og Willfact har en holdbarhed på 3 år ved stuetemperatur (defineret som henholdsvis højst 30 °C, 25 °C og 25 °C for de tre lægemidler). Wilnativ har en holdbarhed på 3 år på køl (2-8 °C) og 2 måneder ved stuetemperatur (højst 25 °C). Med sin korte holdbarhedstid ved stuetemperatur kan Wilnativ derfor være mere relevant for on-demand behandling af patienter med et højt forbrug.

Virusinaktiveringsmetoder

Veyvondi fremstilles i rekombinante ovarieceller fra kinesiske hamstere (CHO) uden brug af humane eller animalske materialer, som måtte indeholde risiko for virus eller prionkontaminering. Cellemedium filtreres desuden for potentielle vira. Alle materialer, som bruges i fremstillingen af Veyvondi, testes i overensstemmelse med specificerede farmakopémonografier.

Rekonstitutionssystem

Rekonstitutionssystemet for Veyvondi er det samme, som anvendes ved de plasmaderiverede præparater: Haemate, Willfact og Wilnativ (Mix2vial). Fagudvalget vurderer derfor, at Veyvondi ikke adskiller sig på denne parameter.

Tilgængelighed af forskellige styrker

Veyvondi: 650 IE (5 mL opløsning) og 1300 IE (10 mL opløsning) vWf
Haemate: 1200 IE (10 mL opløsning) og 2400 IE (15 mL opløsning) vWf
Wilnativ: 500 IE (5 mL opløsning) og 1000 IE (10 mL opløsning) vWf
Willfact: 500 IE (5 mL opløsning), 1000 IE (10 mL opløsning) og 2000 IE (20 mL opløsning) vWf.

Fagudvalget vurderer, at styrkerne for de forskellige præparater er sammenlignelige.

Monitoreringsmetoder

Rutinemæssig monitorering af vWf:RCo og FVIII-aktivitet med henblik på evt. dosisjustering er nødvendig ved behandling, idet de enkelte patienter kan have variationer i deres respons. vWf:RCo aktivitet bestemmes i forhold til WHO-standard vWf-niveau. Det er ikke nødvendigt med et produktspecifikt referenceniveau ved bestemmelse af FVIII-aktivitet med en 1-trins-koagulationsanalyse baseret på en aktiveret partiel tromboplastintid (aPTT).

Pakningens størrelser

Pakningerne for Veyvondi (650 IE og 1300 IE) måler henholdsvis 107x61x57 mm, svarende til et volumen på 0,372 L og en vægt på 69 g og 123x61x72 mm, svarende til et volumen på 0,540 L og en vægt på 97 g. Pakningernes størrelser vurderes at være håndterbar for patienten, og det vurderes ikke, at der er forskel mellem lægemidlerne.

Medfølgende utensilier

Pulver i et hætteglas (type I-glas) med gummiprop, 5 ml eller 10 ml solvens i et hætteglas (type I-glas) med gummiprop og et rekonstitutionssæt (Mix2Vial).

Konklusion vedrørende andre overvejelser

Fagudvalget vurderer, at der er praktiske fordele ved et vWf-kombinationspræparat i de kliniske situationer, hvor der er behov for både vWf og FVIII. Dog er alle de vWf-kombinationspræparater, som er tilgængelige i dag plasmaderiverede, og disse præparater medfører derfor en teoretisk, om end meget lille risiko for smitteoverførsel. Samlet set vurderer fagudvalget, at de praktiske fordele ved et kombinationspræparat opvejer fordelene ved et rekombinant præparat.

11 Fagudvalgets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Fagudvalget vurderer, at vonicog alfa (Veyvondi) til voksne (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom giver:

- **Den kliniske merværdi kan ikke vurderes** ved on-demand behandling til patienter med von Willebrand sygdom og normalt eller let nedsat FVIII-niveau ($> 30\%$) sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor. Fagudvalget vurderer, at Veyvondi vil være lige så effektivt som plasmaderiverede præparater og derfor vil være at foretrække hos patienter, hvor der ikke er behov for tillæg af FVIII.
- **Ingen klinisk merværdi** ved on-demand behandling til patienter med von Willebrand sygdom og lavt FVIII-niveau ($< 30\%$) sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fagudvalget vurderer, at et kombinationspræparat er at foretrække fremfor behandling med to særskilte præparater (Veyvondi + FVIII), da den praktiske fordel ved et kombinationspræparat langt opvejer den lille fordel ved et rekombinant produkt.
- **Ingen klinisk merværdi** ved forebyggelse og behandling af blødning ved mindre kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fagudvalget foretrækker at anvende samme vWf-præparat, som patienten plejer ved on-demand eller profylaktisk behandling, da dosis og effekt er testet og dermed er forudsigelig i den enkelte patient.
- **Ikkedokumenterbar klinisk merværdi** ved forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb hos patienter med von Willebrand sygdom sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor. Evidensens kvalitet vurderes at være meget lav. Fagudvalget foretrækker at anvende samme præparat, som patienten plejer ved on-demand eller profylaktisk behandling, da dosis og effekt er testet og dermed er forudsigelig i den enkelte patient. Fordelen ved færre infusioner opvejer ikke ulempen ved behovet for at påbegynde behandling med Veyvondi 12-24 timer før indgrebet og for blodprøvekontrol tre timer før indgrebet. Ved behov for skift til præparat med lavere indhold af FVIII foretrækkes Veyvondi, da det er rekombinant.

Fagudvalgets kliniske vurdering er, at lægemidlerne (Veyvondi, Haemate, Wilnativ og Willfact) er sammenlignelige, hvad angår hæmostatisk effekt, udvikling af inhibitor mod vWf og sikkerhed (risiko for anafylaksi og alvorlige tromboemboliske hændelser). Vurderingen er baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne og lægemidternes ens virkningsmekanisme.

12 Rådets vurdering af samlet klinisk merværdi og samlet evidensniveau

Medicinrådet vurderer, at vonicog alfa (Veyvondi) til voksne (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom giver:

- **Ingen klinisk merværdi** ved on-demand behandling til patienter med lavt FVIII-niveau ($< 30\%$) sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.
- **Ingen klinisk merværdi** ved forebyggelse og behandling af blødning ved mindre kirurgiske indgreb sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.
- **Ikke dokumenterbar klinisk merværdi** ved forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb sammenlignet med plasmaderiveret von Willebrand faktor.

Evidensens kvalitet er meget lav for alle kliniske spørgsmål.

Den kliniske merværdi kan ikke vurderes for patienter i on-demandbehandling, som har normalt eller let nedsat FVIII-niveau ($> 30\%$).

13 Relation til eksisterende behandlingsvejledning

Der foreligger en samlet behandlingsvejledning fra RADS på von Willebrand sygdom, hæmofili A og hæmofili B. Medicinrådet har i 2019 igangsat udarbejdelse af en særskilt behandlingsvejledning for von Willebrand sygdom.

Danske patienter med von Willebrand sygdom tilbydes i nuværende behandlingsalgoritme Haemate som førstevalg. Som andet- og tredjevalg tilbydes henholdsvis Wilnativ og Willfact. Fagudvalget vil i den opdaterede behandlingsvejledning tage stilling til, hvordan Veyvondi skal indplaceres i den nuværende behandlingsalgoritme.

14 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://rads.dk/media/4111/bgnhaemofili-m-bilag-2016-12.pdf>
2. Danmarks Bløderforening. Von Willebrands sygdom [internet]. [citeret 3. september 2018]. Tilgængelig fra: <https://www.bloderforeningen.dk/blodersygdom/von-willebrands-sygdom>
3. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://www.medicinraadet.dk/media/7027/laegemiddelrekommandation-haemofili-vers-12.pdf>
4. Castaman G, Coppola A, Federici AB, Franchini M, Hospital SB, Hospital SL, et al. Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF / FVIII concentrate : results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease. 2013;82–8.
5. EMA. Veyvondi produktresumé, senest opdateret 20. september 2018 [internet]. 2018. Tilgængelig fra: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/veyvondi-epar-product-information_da.pdf
6. EMA. Veyvondi EPAR, senest opdateret 20. september 2018. 2018.
7. Lægemiddelstyrelsen. Haemate produktresumé_Lægemiddelstyrelsen [internet]. 2019. Tilgængelig fra: <http://produktresumee.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=haemate&button=Søg>

8. Lægemeddelstyrelsen. Wilnativ produktresumé_Lægemeddelstyrelsen [internet]. 2018. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=wilnativ&button=Søg>
9. Lægemeddelstyrelsen. Willfact produktresumé_Lægemeddelstyrelsen [internet]. 2016. Tilgængelig fra: <http://produktresume.dk/AppBuilder/search?utf8=√&id=&type=&q=willfact&button=Søg>
10. Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FWG, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood*. 2015;126(17):2038–47.
11. Peyvandi F, Mamaev A, Wang J, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *J Thromb Haemost*. 2018;52–62.
12. Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, et al. Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin[®]): a prospective study of 50 patients. *J Thromb Haemost*. 2007;1115–24.
13. Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, Mueller-velten G. Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII / VWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (VWF : RCo) to measure potency and to guide therapy. *Haemophilia*. 2003;688–95.
14. Berntorp E, Windyga J. Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. *Haemophilia*. 2009;122–30.
15. Lethagen S, Kyrle P, Castaman G, Haertel S, Mannucci P. von Willebrand factor / factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics : a prospective multicenter trial in elective surgery. *J Thromb Haemost*. 2007;1420–30.
16. Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL. von Willebrand factor / factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. *Haemophilia*. 2011;895–905.
17. Windyga J, Depka-Prondzinski M von. Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor / factor VIII concentrate (Wilate[®]) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery. *Thromb Haemost*. 2011;(9):1072–9.
18. Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM. Efficacy and safety of a VWF / FVIII concentrate (wilate[®]) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. *Haemophilia*. 2017;264–72.

15 Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdomme

Forvaltningslovens § 4, stk. 2, har været anvendt i forbindelse med udpegning af medlemmer til dette fagudvalg.

Formand	Indstillet af
Eva Funding Overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber og Region Hovedstaden
Medlemmer	Udpeget af
<i>Har ikke en relevant specialist til fagudvalget</i>	Region Nordjylland
Anne-Mette Hvas Professor, overlæge, ph.d.	Region Midtjylland
Lone Hvitfeldt Poulsen Overlæge	Region Midtjylland
Jesper Farup Revsholm Afdelingslæge	Region Syddanmark
Rune Larsen Overlæge	Region Sjælland
Marie Louise Schougaard Christiansen Afdelingslæge, klinisk farmakolog, ph.d.	Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi (DSKF)
Jennifer A.F. Andresen Farmaceut	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Kan ikke udpege en kandidat, der opfylder Medicinrådets habilitetskrav</i>	Dansk Selskab for Klinisk Biokemi
Marianne Hutchings Hoffmann Overlæge	Dansk Pædiatrisk Selskab
<i>Finder det ikke længere relevant at have en kandidat i fagudvalget</i>	Dansk Selskab for Anæstesiologi og Intensiv Medicin
Peter Kampmann Overlæge, lægefaglig teamleder	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
2 patienter/patientrepræsentanter	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. th. 2100 København Ø + 45 70 10 36 00 medicinraadet@medicinraadet.dk
Sekretariatets arbejdsgruppe: Mette Hollensted (projekt- og metodeansvarlig) Dorte Glintborg (projektdeltager) Anne Sofie Gram (projektdeltager) Ilse Linde (fagudvalgs koordinator) Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker) Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist) Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

16 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	13.03.2019	Godkendt af Medicinrådet.
1.1	27.03.2019	På side 18 er procentsatsen for type 3 patienter i studiet med Willfact rettet fra 25 % til 32 %, og teksten på side 19 er justeret, så denne fordeling er korrekt beskrevet.

17 Bilag 1: GRADE-evidensprofiler

For alle de kliniske spørgsmål er der tale om narrative sammenligninger af data fra forskellige studier, og evidenskvaliteten vil derfor i udgangspunktet være lav. Der er derfor udelukkende lavet vurderinger af risiko for bias.

17.1 Cochrane Risk of Bias

Cochrane risk of bias for In Non-Randomized Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool.

Veyvondi, [NCT01410227](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01410227)

[\(Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease, Gill et al., 2015\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	There is no information on confounder and therefore the risk of bias is unclear.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	1 out of 3 treatment arms (the 4 th does not include on-demand treatment and therefore is not of interest here) were randomized, and the rest of patients were only “allocated at the investigator’s discretion”. The study is prospective. The risk of bias is due to these factors judged as moderate.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The intervention is relatively clearly defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Only 4/8 (50 %) patients from the first treatment arm were analyzed.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The hemostatic efficacy is analyzed by means of an objective rating scale, and therefore we judged the risk of bias as being low.
FVIII activity	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Safety was evaluated by clinical assessments of adverse events, hematology panels, coagulation panels, serum chemistry, urinalysis, viral serology, and immunologic assessments.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Low 	At Clinicaltrials.gov (ID NCT01410227) were defined 66 outcome measures, however, nothing suggests that the selection of reported results was biased.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding and the selection of patients to the treatment arms. Only half of the patients in one of the arms were included in the analyses, therefore there is also a moderate risk of bias regarding the missing data.

Veyvondi, [NCT02283268](#)

[\(Study of Recombinant von Willebrand Factor in Patients with Severe von Willebrand Disease Who Are Undergoing Elective Surgery, Peyvandi et al., 2018\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	• Moderate	It is not possible to assess confounding in a single arm study, and therefore there is a risk of bias per definition.
Selection of participants into the study	• Low	Patients aged ≥ 18 years with severe von Willebrand disease of all types who had planned elective surgery were eligible for the study. Nothing suggests selection bias.
Classification of interventions	• Low	The intervention is clearly defined.
Deviations from intended interventions	• Low	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	• Moderate	There is a moderate risk of bias as only 11 out of 15 patients (73,3 %) were included in the PK/PD analyses.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	• Moderate	Intraoperative hemostatic efficacy was assessed by the surgeon using the four-point efficacy rating scale, which has definitions worded by e.g. “as good or better than that expected” or “was probably as good as that expected” which is not too specific and could be subjective, and therefore poses a moderate risk of bias.
FVIII activity	• Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	• Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	• Low	Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT02283268).
Overall bias	• Moderate	Concern regarding potential confounding and missing data. The main outcome of interest, hemostatic efficacy, is decided by surgeon, which could be subjective.

Willfact

[\(Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate \(Wilfactin\): a prospective study of 50 patients, Borel-Derlon et al., 2007\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	It is not possible to assess confounding in a single arm study (more specifically studies, as there are two similar ones described together), therefore there is a risk of bias per definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	As the protocols of the two studies (European and French) were comparable, they were merged into one article. There were 20 participants in the European study and 33 participants in the French study, while three patients took part in both studies, making it 50 participants altogether. However, nothing suggests risk of selection bias here.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	The interventions are clearly defined.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the interventions received deviated essentially from the intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Three patients out of 50 were lost to follow-up after the surgery, not finishing the European study. This, due to the small percentage (6 %), does not pose a risk of bias due to missing data.
Measured outcomes		
Efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Treatment efficacy was assessed using a subjective four-point scale (excellent, good, moderate or none). For bleeding episodes treated at home, efficacy was assessed by the patients or their custodians, while for the patients in the hospital, efficacy was assessed by the attending physicians. The risk of bias is because of the subjectivity and various types of assessment judged as moderate.
FVIII activity	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear, as the original study protocols are not available/mentioned in the study.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding and selection of reported results. One of the main outcomes of interest, treatment efficacy, is assessed by the surgeon or patients themselves, which could also pose risk of bias.

Haemate

[\(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. Gill et al., 2003\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	As the study is a single arm study with on demand treatment, there is by definition a potential of risk of bias.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Patients were males or females of any age with a diagnosis of congenital von Willebrand disease in whom desmopressin was known or suspected to be inadequate. They were expected to respond to exogenously administered VWF and to have a serious, life- or limb-threatening hemorrhage. Patients known to have inhibitors to VWF were excluded. The risk of bias is judged low.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	<p>Dosing recommendations included a loading dose, followed by maintenance doses. Each investigator was asked to follow the study dosing guidelines, but the final decisions on dosing were based on the investigators' clinical judgment. Maintenance doses could be extended longer than 7 days in unusual circumstances. A patient's study participation was completed if, in the opinion of the investigator, he or she would not benefit from further infusions of the study medication.</p> <p>As a result of this study design, the interventions could not be defined in detail, and therefore there is a moderate risk of bias regarding their classification.</p>
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the interventions deviated from those intended, despite of the study design.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	This article summarizes the results of treatment for the 33 patients. Of these, nine patients were enrolled more than once (two to eight times) for multiple events. A total of 53 serious bleeding events were evaluated; 48 (91 %) had complete follow-up; five (9 %) discontinued prior to completion [consent withdrawn, lost to follow-up (two events), doctor's decision, and scheduling conflicts]. The risk of bias due to missing data is judged low.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Hemostatic efficacy was measured by the investigator's daily rating for each treatment event as well as an overall rating, following completion of the study treatment. The rating was subjective (with clinical assessment worded as e.g. "Similar hemostasis to that expected for persons without known bleeding disorders" or "Less hemostasis than expected for persons without known bleeding disorders") and therefore it poses a moderate risk of bias.
FVIII activity	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. The safety of FVIII/VWF concentrate was assessed by analyzing the incidence of unexpected and treatment-related AEs. Physical examination and vital sign data were collected for each patient.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear, as the original study protocols are not available/mentioned in the article.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding, the classification of interventions and the subjective assessment of the hemostatic

		efficacy. The risk of bias regarding the selection of the reported results is unclear as a consequence of the trial number not being included in the article.
--	--	---

Haemate

[\(Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: results from an Italian prospective observational study in patients with von Willebrand disease, Castaman et al., 2013\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	• Unclear	As no confounders are mentioned in the article, the risk of bias is judged unclear.
Selection of participants into the study	• Low	No concern regarding the selection of participants.
Classification of interventions	• Moderate	The study was non-interventional and patients were treated with volume-reduced study drug based on their clinical needs, as judged by the investigator. This means a moderate bias due to the possible subjectivity in investigator's decisions.
Deviations from intended interventions	• Low	No concern regarding the deviations from intended interventions.
Missing data	• Low	No concern regarding the missing data.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	• Moderate	Hemostatic efficacy was rated at each follow-up visit by the treating physician on a four-point scale of excellent, good, moderate, or none. The scale was not defined in detail and therefore the physicians' ratings could be subjective/biased.
Adverse events	• Low	Adverse events related to the treatment were recorded in a standardized case report form. No concern of bias.
Selection of reported results	• Unclear	The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear, as the original study protocols are not available/mentioned in the article.
Overall bias	• Moderate	There is overall moderate concern of bias. The bias regarding the confounding and selective reporting of results is unclear due to the missing information about these, while the bias regarding the classification of interventions and hemostatic efficacy (one of the outcomes) is judged as moderate due to possible subjectivity of physician's decisions.

Haemate

[\(von Willebrand factor/factor VIII concentrate \(Humate-P\) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease, Gill et al., 2011\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	As the study is an open-label, prospective single arm study with elective surgery treatment, there is by definition a potential of risk of bias.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Adults and children with a clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease who were scheduled for elective surgery and expected to require at least two consecutive days of perioperative treatment with a VWF/FVIII concentrate, were eligible to enroll. Subjects were to be withdrawn from the study for uncontrollable bleeding, failure to attain sufficient plasma levels of VWF and FVIII after administration of Humate-P, or detection of antibodies against VWF and/or FVIII. There is no concern regarding the risk of bias due to selection of participants.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	<p>Each subject underwent a PK analysis in the steady state before surgery, with the results used to determine the initial preoperative loading and maintenance dosing. Concomitant medications were administered at the discretion of the investigator.</p> <p>As a result of this study design, the interventions could not be defined in detail, and therefore there is a moderate risk of bias regarding their classification.</p>
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the interventions deviated from those intended, despite of the study design.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Thirty-five subjects underwent surgery as planned and were included in the full-analysis population. There is no concern of risk of bias regarding the missing data.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Hemostatic efficacy was assessed by the treating physician on a 4-point scale, which included e.g. following formulations: Excellent – hemostasis not significantly different from normal, Good – mildly abnormal hemostasis, such as mild oozing; which are subjective. Risk of bias is therefore judged as moderate.
FVIII activity	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. The analyses were performed at a central laboratory.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. The safety of FVIII/VWF concentrate was assessed by analyzing the incidence of unexpected and treatment-related AEs. Physical examinations were performed at baseline and at day 14. Vital sign data were evaluated at baseline. All adverse events, including new intercurrent illness or worsening of existing illness, were reported and documented.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear, as the original study protocols are not available/mentioned in the article.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding, the classification of interventions and the subjective assessment of the hemostatic efficacy. The risk of bias regarding the selection of the reported results is unclear as a consequence of the trial number not being included in the original article.

Haemate

[\(von Willebrand factor/factor VIII concentrate \(Haemate P\) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicenter trial in elective surgery, Lethagen et al., 2007\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	As the study is single arm study with elective surgery treatment, there is by definition a potential of risk of bias.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	<p>The subjects were evaluated at 12 centers, while 11 additional participating centers did not enroll any subjects.</p> <p>Candidates for study entry must have presented with a clinical and laboratory diagnosis of von Willebrand disease and a history of abnormal bleeding. Both males and females > 5 years old with hereditary von Willebrand disease were eligible. Enrollment was restricted to subjects scheduled for elective surgery requiring a hospital stay of at least 24 h. There is no concern of risk of bias regarding the selection of participants.</p>
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Each subject had an individually calculated loading dose. Moreover, postoperative doses were given at the discretion of the investigator. As a result of this study design, the interventions could not be defined in detail, and therefore there is a moderate risk of bias regarding their classification.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the interventions deviated from those intended, despite of the study design.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. All 29 enrolled subjects received a PK infusion, while one subject was excluded from the PK analysis as a result of a protocol deviation, and another subject was lost to follow-up after the PK phase of the study. During the perioperative phase, 28 subjects received the individually calculated loading doses, and 27 subsequently underwent a surgical procedure. 25 subjects (86 %) had available all data.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	<p>Assessment of hemostatic effectiveness was based on laboratory assays, bleeding time, transfusion requirements and rating of hemostasis by the investigator. Bleeding time was determined using the Ivy method with the Simplate device.</p> <p>Hemostatic efficacy was rated daily by the treating physician on a four-point scale of excellent, good, moderate, or none. There, the concern was due to the subjective assessment of the daily ratings, as the scale was not defined in detail and therefore the physicians' ratings could be biased.</p>
FVIII activity	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. The analyses were performed at a laboratory.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. Subjects were monitored for adverse events from the time of informed consent until postoperative day 14 or until the end of treatment with the VWF/FVIII concentrate if treatment extended beyond day 14.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear, as the original study protocols are not available/mentioned in the article.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Concern regarding potential confounding, classification of interventions and the subjective assessment of the hemostatic

		efficacy. The risk of bias regarding the selection of the reported results is unclear as a consequence of the trial number not being included in the original article.
--	--	--

Wilnativ

[\(Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease – efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate, Berntorp et al., 2009\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	• Moderate	Risk of bias regarding the confounding is judged as moderate due to the studies being single arm.
Selection of participants into the study	• Unclear	The risk of bias is judged as unclear due to the article referring to four studies at once as if they were the same, without enough specifications. The fact that only one of the studies recruited kids (participants of 12 years old or younger) suggests, that the inclusion criteria might have been different for each of the studies, which suggests risk of bias. Moreover, from the description it is not possible to judge the risk of bias for the individual studies.
Classification of interventions	• Moderate	A general dosing recommendation of Wilate per kilogram bodyweight was given for the treatment or prevention of spontaneous or trauma-induced hemorrhages. However, the actual dose and duration of treatment depended on the individual clinical situation and were at the discretion of the treating physician. Due to the possible subjectivity in dosing is the risk of bias judged as moderate.
Deviations from intended interventions	• Low	Nothing suggests that the interventions deviated from those intended.
Missing data	• Unclear	The article summarizes the results of 4 studies, where in total participated 44 patients (some of them took part in more than one study). From the article it is unclear, whether there is risk of bias regarding the missing data, as the specific study results and numbers of patients in the four studies are not provided.
Measured outcome		
Hemostatic efficacy	• Moderate	Hemostasis was monitored routinely by measuring plasma FVIII:C levels. In addition, investigators and/or patients had to rate the efficacy of the treatment using a 4-point verbal scale. This could be subjective, and the hemostatic efficacy is therefore judged as with moderate risk of bias.
Adverse events	• Moderate	AEs were reported by patients or their parents (and assessed using a 4-point verbal rating scale), and therefore is the risk of bias due to possible subjectivity judged as moderate.
Selection of reported results	• Unclear	The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear, as the original study protocols are not linked in the article.
Overall bias	• Moderate	Moderate concern regarding potential confounding, the classification of interventions and the subjective assessment of the hemostatic efficacy and AEs. Unclear risk of bias regarding the selection of participants, missing data and selective reporting. Overall is the risk of bias judged as moderate.

Wilnativ, [NCT01365546 \(WONDERS\)](#)

[\(Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate \(wilate®\) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures, Srivastava et al., 2017\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	• Moderate	Risk of bias regarding the confounding is judged as moderate due to the study being single arm.
Selection of participants into the study	• Low	This prospective, open-label multinational clinical study documents 28 individuals who underwent 30 surgical procedures managed with wilate®. Twenty-one patients had von Willbrand disease type 3, and 21 surgeries were major. No concern of risk of bias due to selection of participants.
Classification of interventions	• Moderate	The dosing recommendations were adjusted for each patient using the results of the baseline IVR and at the investigator's discretion based on the clinical situation. Due to the possible subjectivity in dosing is the risk of bias judged as moderate.
Deviations from intended interventions	• Low	The study originally planned to examine up to 41 surgical procedures, while a single interim analysis was planned after 30 procedures. In the end, 28 patients underwent 30 surgeries. Nothing suggests that the interventions deviated from those intended.
Missing data	• Low	All 39 enrolled patients were included in the safety analysis as well as all received an infusion of wilate® for IVR determination, but not all underwent surgery. Overall no concern regarding the missing data.
Measured outcome		
Hemostatic efficacy	• Low	The study used stringent, objective efficacy criteria to assess efficacy during and after surgical procedures, as well as blinded adjudication of all efficacy assessments by the IDMC and statistical analysis, to provide a conservative, unbiased efficacy assessment of wilate®. The use of objective assessment criteria for surgical prophylaxis in this study is in line with recently developed objective efficacy criteria in non-surgical settings.
Adverse events	• Low	No concern. Clinical tolerability was assessed by monitoring vital signs, laboratory parameters (including VWF inhibitors and virus markers) and adverse events.
Selection of reported results	• Low	Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT01365546).
Overall bias	• Moderate	Moderate concern regarding potential confounding (due to the nature of the study) and the classification of interventions (as dosing was at investigator's discretion). There is no concern of bias regarding the rest of the domains.

Wilnativ

[\(Efficacy and safety of a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate \(Wilate®\) in the management of perioperative haemostasis in von Willebrand disease patients undergoing surgery, Windyga et al., 2011\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
------	--------------	-------------

Confounding	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	The risk of bias judged originates from four European, prospective, open-label, non-controlled, non-randomized, multicenter phase II or phase III clinical trials. For ethical reasons, a placebo control group was not included, and the studies are single arm, as a result of what is risk of bias judged as moderate by definition.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	The risk of bias is judged as unclear due to the article referring to four studies at once as if they were the same, without enough specifications. The fact that only one of the studies recruited kids (participants of 12 years old or younger) suggests, that the inclusion criteria might have been different for each of the studies, which suggests risk of bias. Moreover, from the description it is not possible to judge the risk of bias for the individual studies.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Dosing was calculated according to the investigator's discretion in one study and according to the recommendations in three studies. As a result of the possible subjectivity in the first study, the risk of bias is judged as moderate.
Deviations from intended interventions	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests that the interventions deviated from those intended.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	A total of 57 surgical procedures were performed in 32 patients. Hemostatic efficacy data were missing for three minor surgeries of one patient, as this patient underwent a minor surgical procedure but did not receive the drug. The risk of bias regarding missing data is judged as unclear, as the article only mentions the available data for all studies together, omitting the availability of the data for the four separate studies.
Measured outcome		
Hemostatic efficacy	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Hemostatic efficacy was rated by the investigator using a four-point scale (excellent, good, moderate or none). Three studies used definitions for assessment, while one was assessed to the Investigator's discretion. Therefore, the assessment could have been subjective and is therefore judged as having moderate risk of bias.
Adverse events	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	All adverse events that occurred during the trials and baseline AEs that worsened during the trials were recorded. AEs were classified using the standard Medical Dictionary Regulatory Activities (MedDRA) coding dictionary. Tolerability was also assessed by investigators and patients using a four-point rating scale (very good, good, satisfactory and unsatisfactory). The risk of bias is judged as moderate, as the assessing of tolerability of adverse events is subjective and therefore could have been subject of bias in the study/studies.
Selection of reported results	<ul style="list-style-type: none"> Unclear 	The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear, as the original study protocols are not linked in the article.
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Possible bias regarding the confounding, classification of interventions and some of the measured outcomes. Unclear bias regarding the selection of participants into the studies (due to article summarizing 4 studies into one), missing data (as this is not specified for individual studies) and selection of reported results. Overall moderate concern.