

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

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 i henhold til det ønskede faktorniveau og den opnåede effekt.
Forventet EMA-indikation	Voksne (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom (vWD) når behandling med desmopressin (DDAVP) alene er ineffektiv eller ikke er indiceret til behandling af hæmorrhagi og kirurgisk blødning samt forebyggelse af kirurgisk blødning.
Godkendelsesdato	09.10.2018
Offentliggørelsesdato	30.10.2018
Dokumentnummer	28812
Versionsnummer	1.1

Ændringslog

Version	Dato	Rettelser
1.1	30.10.2018	Effektmålet ”Alvorlig venøs tromboemboli” er konsekvensrettet og angivet som værende ”vigtigt”, både i tabel 2 på side 8 og i beskrivelsen af effektmålet. De søgetermer, som skal anvendes ved litteratursøgningen, er rettet, fordi søgningen alene skal baseres på indikationen ”von Willebrand disease”.

Fagudvalgets sammensætning og sekretariatets arbejdsgruppe se bilag 1

Indhold

1	Formål.....	5
2	Baggrund	5
2.1	Nuværende behandling.....	5
2.2	Vonicog alfa	6
3	Kliniske spørgsmål	6
3.1	Klinisk spørgsmål 1	6
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	7
3.3	Klinisk spørgsmål 3.....	7
3.4	Klinisk spørgsmål 4.....	7
3.5	Valg af effektmål.....	8
	Kritiske effektmål.....	8
	Vigtige effektmål.....	9
	Mindre vigtige effektmål.....	9
4	Litteratursøgning	10
5	Databehandling/analyse.....	11
6	Andre overvejelser.....	12
7	Referencer.....	12
8	Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet.....	13

Forkortelser

DDAVP:	Desmopressin
EMA:	<i>European Medicines Agency</i>
EPAR:	European public assessment report
FVIII:	Koagulationsfaktor VIII
GRADE:	System til vurdering af evidens (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
IVR:	<i>In vivo recovery</i>
RCo:	Ristocetin co-faktor
rFVIII	Rekombinant koagulationsfaktor VIII
rvWf	Rekombinant von Willebrand faktor
ULM:	<i>Ultra large multimers</i>
vWD:	von Willebrand sygdom
vWf:	von Willebrand factor

1 Formål

Protokollen har til formål at definere de kliniske spørgsmål, der ønskes belyst i vurderingen af vonicog alfa som mulig standardbehandling af patienter (≥ 18 år) med von Willebrand sygdom (vWD). I protokollen angives en definition af populationer, komparatorer og effektmål, der skal præsenteres i den endelige ansøgning, samt de metoder, der ønskes anvendt til den komparative analyse. Arbejdet med protokollen er igangsat på baggrund af den foreløbige ansøgning vedrørende vonicog alfa modtaget den 3. september 2018.

Protokollen danner grundlaget for den endelige ansøgning for vurderingen af den kliniske merværdi af vonicog alfa sammenlignet med dansk standardbehandling. Alle effektmål, der er opgivet i denne protokol, skal besvares med en sammenlignende analyse mellem vonicog alfa og de tre komparatorer Haemate, Wilnativ og Willfact af både absolutte og relative værdier for de udspecificerede populationer i de angivne måleenheder (se tabel 1). Litteratursøgning og databehandling udføres som beskrevet i protokollen.

2 Baggrund

Von Willebrand sygdom er den hyppigste blødersygdom i Danmark. Incidens og prævalens er ikke fuldstændig kendt, da mange milde tilfælde ikke diagnosticeres. Der er registreret i alt ca. 250 patienter med vWD ved de højt specialiserede hæmofilcentre i København og Aarhus [1].

vWD skyldes mangel på virksom von Willebrand faktor (vWf). Von Willebrand faktor er et glykoprotein, der medierer blodpladeaggregation og -adhæsion ved karskade som led i den primære hæmostase, og dermed blodets evne til at størkne og standse blødninger. Von Willebrand faktor (vWF) er bærerprotein for koagulationsfaktor VIII (FVIII), og vWf-mangel er derfor ofte associeret med nedsat FVIII. Svær vWD vil også medføre svær FVIII-mangel og sekundær hæmostasedefekt som ved hæmofili A.

vWD klassificeres ift. vWf-aktivitet og -niveau [2], og vWD inddeles i 3 typer: vWD type 1 er defineret ved nedsat vWf-mængde, vWD type 2 ved nedsat funktion af vWf, mens vWD type 3 defineres ved fuldstændig mangel på vWf. For at stille diagnosen vWD, skal der foruden nedsat vWf være en familiehistorie med blødning og klinisk betydende blødningstendens.

2.1 Nuværende behandling

Behandlingen af vWD omfatter infusion af et vWf-præparat. Udfordringerne ved det nuværende behandlingsregime er at opnå en god hæmostase, dvs. at standse spontan blødning samt sikre, at patienter som gennemgår kirurgi, ikke oplever større blødning under det kirurgisk indgreb ift. patienter uden vWD.

De aktuelt tilgængelige vWF er alle plasmaderiverede. Rekombinante præparater er generelt at foretrække fremfor plasmaderiverede præparater. Dette skyldes, at der i plasmaderiverede præparater er risiko for patogener, som ikke nødvendigvis inaktiveres ved virusinaktivering. Udviklingen af virusinaktiverende metoder har minimeret risikoen for smitte med HIV og hepatitis C, men udbruddet af variant Creutzfeldt-Jakob sygdom i Storbritannien i 1997, som skyldtes prioner, der ikke destrueres ved virusinaktiverende behandling, var en påmindelse om, at det kun er muligt at screene for og inaktivere kendte patogener [1].

De forskellige plasmaderiverede vWf-præparater varierer med hensyn til FVIII-indhold. I henhold til den gældende behandlingsvejledning [3] tilbydes danske patienter med vWD som 1. valg behandling med Haemate, som indeholder vWf og FVIII i forholdet 2,4:1. Som 2. og 3. valg tilbydes patienter med vWD henholdsvis Wilnativ, der indeholder vWf og FVIII i forholdet 1:1 eller Willfact, der indeholder vWf og FVIII i forholdet $\geq 10:1$.

Behandling af vWD i henhold til type 1, 2 og 3 er listet i tabel 1:

Tabel 1: Behandling af vWD inddelt efter type vW

Type vWD	Årsag	Sværhedsgrad	Behandling
Type 1	Nedsat mængde vWf	Svær, moderat eller mild	On-demand behandling med desmopressin (DDAVP) 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 DDAVP eller vWf
Type 3	Fuldstændig mangel på vWf	Altid svær	Profylakse eller on-demand behandling med vWf

2.2 Vonicog alfa

Vonicog alfa er et rekombinant vWf (rvWf)-præparat, der virker som endogen vWf. Vonicog alfa er fremstillet i chinese hamster ovarieceller uden brug af humant protein.

Vonicog alfa forventes, jf. firmaets foreløbige ansøgning, godkendt til behandling af voksne (≥ 18 år) med vWD til behandling af hæmorrhagi og kirurgisk blødning samt forebyggelse af blødning i forbindelse med kirurgiske indgreb, når behandling med DDAVP alene er ineffektiv eller ikke er indiceret.

Vonicog alfa kan doseres som monoterapi eller i kombination med FVIII, og dosering bestemmes individuelt efter personens vægt, blødningstype og sværhedsgrad samt ud fra monitorering af relevante kliniske og klinisk biokemiske parametre. Ved behandling af blødninger bør den initiale dosis af vonicog alfa være på 40 til 80 IE/kg. Ifm. kirurgi bør FVIII-niveauet vurderes inden for 3 timer forud for indledning af kirurgisk procedure.

3 Kliniske spørgsmål

3.1 Klinisk spørgsmål 1

1. *Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa, i forhold til plasmaderiveret vWf, ved behandling af blødning hos patienter med vWD og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau ($> 30\%$)?*

Population

Patienter på 18 år eller derover med vWD og et FVIII-niveau $> 30\%$.

Intervention

Vonicog alfa.

Komparator

Plasmaderiveret vWf.

Effektmål

Se tabel 2.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

2. *Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa, i forhold til plasmaderiveret vWf, ved behandling af blødning hos patienter med vWD og lavt FVIII-niveau (< 30 %)?*

Population

Patienter på ≥ 18 år med vWD og et FVIII-niveau < 30 %.

Intervention

Vonicog alfa + rFVIII.

Komparator

Plasmaderiveret vWf + FVIII i kombination.

Effektmål

Se tabel 2.

3.3 Klinisk spørgsmål 3

3. *Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa, i forhold til plasmaderiveret vWf, ved forebyggelse og behandling af blødninger ved mindre kirurgiske indgreb hos patienter med vWD?*

Population

Patienter på ≥ 18 år med vWD, som gennemgår et mindre kirurgisk indgreb.

Intervention

Vonicog alfa.

Komparator

Plasmaderiveret vWf.

Effektmål

Se tabel 2.

3.4 Klinisk spørgsmål 4

4. *Hvad er den kliniske merværdi af vonicog alfa, i forhold til plasmaderiverede vWf, ved forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb hos patienter med vWD?*

Population

Patienter på ≥ 18 år med vWD, som gennemgår et større kirurgisk indgreb.

Intervention

Vonicog alfa + evt. FVIII.

Komparator

Plasmaderiveret vWf.

Plasmaderiveret vWf + FVIII i kombination.

Effektmål

Se tabel 2.

3.5 Valg af effektmål

Tabel 2 summerer de valgte effektmål, deres vigtighed, mindste klinisk relevante forskel og kategori. For alle effektmål ønskes både absolutte og relative værdier. For de relative værdier vurderes den kliniske relevans (merværdi), jævnfør væsentlighedskriterierne beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for vurdering af nye lægemidler. De relative effektestimater kan angives i relativ risiko (RR), odds ratio (OR) eller hazard ratio (HR). Det skal begrundes i ansøgningen, hvis der afviges fra de ønskede effektmål.

Tabel 2. Oversigt over valgte effektmål.

For hvert effektmål er angivet deres vigtighed. For kritiske og vigtige effektmål er desuden angivet den mindste klinisk relevante forskel samt indplacering i de fire kategorier (overlevelse, alvorlige symptomer og bivirkninger, livskvalitet og ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger).

Effektmål*	Vigtighed	Kategori	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskelle (absolutte værdier)
Hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi)	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal blødninger	10 procentpoint forskel i antal blødninger, hvor patienten opnår ”meget god” eller ”god” hæmostatisk effekt
Antal infusioner per blødning	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Mediane antal infusioner	En infusion
Inhibitor mod vWf	Kritisk	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal hændelser	To hændelser i hvert af de aktuelle studier
Anafylaksi	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal hændelser	To hændelser i hvert af de aktuelle studier
Alvorlig venøs tromboemboli	Vigtig	Alvorlige symptomer og bivirkninger	Antal hændelser	To hændelser i hvert af de aktuelle studier

* For alle effektmål ønskes data med længst mulig opfølgningstid.

Kritiske effektmål

Hæmostatisk effekt (antal blødninger)

Målet med lægemiddelbehandlingen er, at opnå hæmostase og derved standse blødningen på stedet for den vaskulære skade. Fagudvalget vurderer derfor hæmostatisk effekt som et kritisk effektmål.

I kliniske studier scorer patienten eller klinkeren den hæmostatiske effekt vha. de følgende kategorier:

- 1: Meget god
- 2: God
- 3: Moderat
- 4: Ingen

Der findes forskellige definitioner af de enkelte kategorier, hvilket der skal tages højde for ved sammenligning af data fra forskellige studier.

Hæmostatisk effekt ved kirurgi vurderes af kirurgen og scores i fire tilsvarende kategorier. Herudover vurderer kirurgen almindeligvis blodtabet og angiver, om det er mindre, normalt eller større end forventet.

Der er således tale om hhv. patientens eller kirurgens subjektive vurdering, hvorfor fagudvalget vurderer, at effektmålet er forbundet med en vis usikkerhed. Andelen af patienter, som opnår god eller meget god hæmostase, ligger almindeligvis omkring 85-90 %. Fagudvalget vurderer derfor, at den mindste kliniske relevante forskel i antal behandlede blødninger med god eller meget god hæmostatisk effekt er 10 %.

Antal infusioner per blødning (median antal infusioner)

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. Da de fleste blødninger normalt kan behandles tilfredsstillende med 1-2 infusioner, vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er en infusion per blødning.

Inhibitor for vWf (antal hændelser)

Patienter med vWD kan ved behandling med et vWf-præparat udvikle neutraliserende antistoffer (inhibitor) mod vWf, hvorved vWf-præparatet gøres uvirksomt. Ved vWD type 3 er der beskrevet udvikling af inhibitor, enten mod vWF eller FVIII. Det vides ikke, om behandling med rVWF sammen med rFVIII fremfor plasmaderiverede kombinationspræparater medfører ændret risiko for forekomst af inhibitor hos denne population. Patientgruppen i aktuelle studier er typisk lille, og observationstiden kort, hvorfor fund af ét tilfælde i aktuelle studier vil vække stor bekymring. Det kan dog være en tilfældig forskel, at man finder en hændelse med inhibitor i det ene studie og ikke i det andet. Ved to tilfælde i ét studie og ingen i et andet studie af samme størrelse vil det næppe være tilfældigt. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på to hændelser med inhibitor imellem studierne er klinisk relevant.

Vigtige effektmål

Anafylaksi som alvorlig bivirkning

Patienter med vWD, som udvikler inhibitor mod vWf, kan foruden en større risiko for blødningsepisoder have en risiko for at udvikle livstruende anafylaksi ifm. behandling med et vWf-præparat, og anafylaksi udgør dermed en alvorlig bivirkning. Studier af vWD er som oftest baseret på relativt få patienter og af kort varighed, hvorfor fund af ét tilfælde i aktuelle studier vil vække stor bekymring, men det kan være et tilfældigt fund. To tilfælde vil være kritisk. Fagudvalget finder derfor, at den mindste klinisk relevante forskel er to tilfælde af anafylaksi per studie.

Alvorlig venøs tromboemboli (antal hændelser)

Der er beskrevet forekomst af trombose ved suprafysiologisk FVIII-niveau hos patienter i Haemate behandling. Dette ser ikke ud til at være tilfældet i observationelle studier ved behandling med Wilnativ [4]. Det anbefales derfor, at FVIII-niveauet monitoreres ved gentagen dosering af Haemate, og ved høje værdier skiftes til Willfact eller Wilnativ [1].

Fagudvalget ønsker på den baggrund, at udvikling af venøs tromboemboli rapporteres udelukkende ift. alvorlige episoder, hvilket omfatter proksimal dyb venetrombose, lungeemboli, trombose i centralnervesystemet eller andre vitale organer. Risikoen skal opvejes imod, at der er tale om en patientgruppe med en meget høj blødningsrisiko. Patientgruppen i aktuelle studier er typisk lille og observationstiden kort. Fagudvalget vurderer derfor, at to tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli i hvert aktuelt studie er klinisk relevant.

Mindre vigtige effektmål

Livskvalitet

Livskvalitet er vurderet til at være et mindre kritisk effektmål i denne vurdering. Det skyldes, at vonicog alfa aktuelt ikke er godkendt til profylakse og anvendes derfor kun, når der opstår en blødning, eller hvis

patienten skal have foretaget et kirurgisk indgreb. Fagudvalget mener ikke, at det er realistisk at forvente, at en evt. forskel i effekt ved at behandle 1-2 blødninger per måned vil påvirke patientens daglige livskvalitet.

Andre bivirkninger

Den hyppigste alvorlige bivirkning af vonicog alfa er tromboemboli og udvikling af antistoffer, som fagudvalget har valgt at vurdere særskilt som kritiske effektmål. For behandling med vWf er bivirkninger såsom overfølsomhed og udslæt almindelige men sjældent alvorlige, hvorfor fagudvalget vurderer disse bivirkninger som et mindre vigtigt effektmål.

4 Litteratursøgning

Databaser for søgningen

Relevant litteratur søges i databaserne MEDLINE (via PubMed eller Ovid) og CENTRAL (via Cochrane Library).

Derudover skal EMAs European public assessment reports (EPAR) konsulteres for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Søgetermer

Søgningen skal inkludere det generiske navn og handelsnavnet for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er), som kombineres med termer for indikationen.

Søgningen skal som minimum indeholde termer, som er beskrivende for de områder, der er angivet i tabellen herunder. Både indekseret (f.eks. Medical Subject Headings, MeSH) og fritekstsøgning skal anvendes.

Lægemiddel/komparator(er)	Indikation
Veyvondi, vonicog alfa Haemate, Wilnativ, Willfact, von Willebrand factor	Von Willebrand disease

De anvendte søgetermer, og hvordan de er blevet kombineret, dokumenteres separat for hver af de to databaser.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Der ekskluderes først på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå med forfatter, årstal og titel i en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et PRISMA-flowdiagram (<http://prisma-statement.org/PRISMAStatement/FlowDiagram.aspx>).

Ved usikkerheder, om hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal der anvendes et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen vurderes.

Inklusions- og eksklusionskriterier: Alle prospektive interventionsstudier af intervention og komparator publiceret min. 25 år tilbage skal inkluderes, såfremt de er gennemført hos den i protokollen specificerede population og rapporterer mindst ét af de præspecificerede effekt- eller bivirkningsmål.

Vurderingen af klinisk merværdi baseres på data fra publicerede fuldtekstartikler og data fra EMAs EPAR – Public assessment reports. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Upublicerede data og data fra f.eks. abstracts kan fremsendes og vil indgå i vurderingen, såfremt Medicinrådet finder, at de er nødvendige for at sikre en fair sammenligning. Data skal i så fald stamme fra de forsøg,

hovedpublikationerne rapporterer fra, og ansøger skal acceptere, at Medicinrådet offentliggør dem i ansøgningsskemaet og i rapporten vedr. klinisk merværdi.

5 Databehandling/analyse

De inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne beskrives i Medicinrådets ansøgningsskema. Det skal angives, hvilke studier der benyttes til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.

Al relevant data skal som udgangspunkt ekstraheres ved brug af Medicinrådets ansøgningsskema. Der skal udføres en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af relevant data fra inkluderede studier. For hvert effektmål og studie angives analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) samt metode. Resultater for ITT-populationen skal angives, hvis muligt, hvis komparative analyser ikke i udgangspunktet er baseret på denne population. Alle ekstraherede data skal krydstjekkes med de resultater, der beskrives i EPAR'en. Findes uoverensstemmelser, gives en mulig grund herfor.

Hvis ekstraherede data afviger fra de forhåndsdefinerede PICO-beskrivelser, specielt i forhold til præspecificeret population og effektmål, begrundes dette.

Hvis data for et effektmål ikke er tilgængelig for alle deltagere i et studie, vil der ikke blive gjort forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi. Det vil sige, at alle analyser udelukkende baseres på tilgængelige data på individniveau.

For effektmål (ORR, SAE, behandlingsstop pga. bivirkninger og ikkealvorlige bivirkninger), hvor det er naturligt at beregne både absolut og relativ forskel, vil den relative forskel være basis for statistiske analyser. Den absolutte forskel vil derefter blive beregnet, baseret på den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen. Det antagne niveau vil afspejle det forventede niveau i Danmark ved behandling med komparator (hvis relativ risiko (RR) = 0,5 og antaget andel med hændelse i komparatorgruppen er 30 %, da er den absolutte risiko reduktion (ARR) = $30 - 30 \times 0,5 = 15$ %-point).

Hvis der er mere end et sammenlignende studie, foretages en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt. Hvis der ikke foreligger sammenlignende studier, kan data eventuelt syntetiseres indirekte (evt. i form af formelle netværksmetaanalyser eller ved brug af Buchers metode), hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Medicinrådet forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studiernes validitet og relevans.

For effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, vil eventuelle metaanalyser blive baseret på standardized mean difference (SMD). Den estimerede SMD vil blive omregnet til den foretrukne skala for effektmålet. Til dette formål anvendes medianen af de observerede standardafvigelser i de inkluderede studier.

Hvis det ikke er en mulighed at udarbejde metaanalyser (herunder netværksmetaanalyser), syntetiseres data narrativt. Studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier beskrives narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er). Forskelle i patientkarakteristika og studiekontekst (f.eks. geografi og årstal) mellem studier skal beskrives og vurderes for at afgøre, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse) begrundes, og specifikke analysevalg truffet i forhold til metoden skal fremgå tydeligt.

6 Andre overvejelser

Anvendelse af kombinationspræparater vs. separat administration af vWf og FVIII

I svære tilfælde af vWD med sekundær FVIII-mangel vil det være nødvendigt med behandling med et FVIII-præparat sideløbende med behandling med vonicog alfa. Det betyder i praksis, at patienten skal have to forskellige præparater i hjemmet fremfor ét kombinationspræparat, samt at der skal administreres to infusioner i stedet for én. For patienter med et lavt faktorforbrug, som ikke når at bruge deres hjemmelager inden udløbsdato, betyder det, at to pakninger må kasseres i stedet for én med deraf øget medicinspild.

For patienter med et lavt FVIII-niveau finder fagudvalget derfor, at de patientsikkerhedsmæssige overvejelser, ved at patienten skal anvende to præparater i stedet for ét, skal medtages i vurderingen.

Sammenligning af dosisforhold

Fagudvalget finder det relevant at belyse, hvorvidt en enhed vonicog alfa svarer til en enhed plasmaderiveret vWf, da dette kan have betydning for sammenligningen af de økonomiske omkostninger ved behandlingen. Det samlede faktorforbrug afhænger af det antal enheder (IE), der skal indgives for at opnå det ønskede faktorniveau (*in vivo* recovery (IVR)) og den terminale halveringstid.

Ansøger bedes derfor – i tabelform – oplyse IVR og den terminale halveringstid for både vonicog alfa og de tre plasmaderiverede vWf-komparatorer

Lægemiddelhåndtering

I RADS' baggrundsnotat for behandling af hæmofili [1] er der foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Fagudvalget vil gerne have oplyst følgende forhold for vonicog alfa, som potentielt kan få betydning for valget mellem vonicog alfa og de plasmaderiverede præparater:

- Virusinaktiveringsmetoder
- Opbevaringsbetingelser og holdbarhed
- Rekonstitutionssystem (device)
- Tilgængelighed af forskellige styrker
- Monitoreringsmetoder (laboratorieanalyser)
- Pakningens størrelse (mål og samlede rumfang)
- Medfølgende utensilier (spritwap, kanyler og plaster).

7 Referencer

1. RADS. Baggrundsnotat for behandling af hæmofili. 2016.
2. Danmarks Bløderforening. Von Willebrands sygdom [Internet]. [cited 2018 Sep 3]. Available from: <https://www.bloderforeningen.dk/blodersygdom/von-willebrands-sygdom>
3. RADS. Behandlingsvejledning inklusiv lægemiddelrekommandation for hæmofili. 2016. Nordic Hemophilia Council guideline working group.
4. Batty P, Chen YH, Bowles L, Hart DP, Platton S, Pasi KJ. Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®): A single centre experience. *Haemophilia*. 2014;20(6):846–53.

8 Bilag 1: Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende blødersygdom

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)
<i>Afventer ny udpegning</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse (DSS)
<i>Kan ikke udpege en kandidat</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	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet Dampfærgevej 27-29, 3. 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 (koordinator), Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)