

Baggrund for Medicinrådets behandlingsvejledning vedrørende lægemidler til 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 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 behandlingsvejledningen

Behandlingsvejledningen er Medicinrådets vurdering af flere lægemidler til samme sygdom. I behandlingsvejledninger tager Medicinrådet typisk stilling til, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, eller om to eller flere af disse kan ligestilles.

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

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	24. april 2019
Ikrafttrædelsesdato	24. april 2019
Dokumentnummer	47705
Versionsnummer	1.0
Protokolgodkendelse	12. december 2018

© 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, 24. april 2019

Indhold

1	Forkortelser.....	4
2	Medicinrådets anbefaling	5
2.1	Fra evidens til anbefaling	7
3	Formål.....	10
4	Baggrund	10
4.1	Von Willebrand sygdom.....	10
4.2	Behandling af von Willebrand sygdom	10
4.3	Lægemidlerne	11
5	Metoder.....	12
5.1	Kliniske spørgsmål	12
5.2	Litteratursøgning	12
5.3	Dataekstraktion.....	13
5.4	Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering.....	13
5.4.1	Øvrige forhold	13
6	Resultater.....	14
6.1	On-demandbehandling hos patienter med normalt eller let nedsat FVIII-niveau.....	14
6.1.1	Udvalgt litteratur.....	14
6.2	On-demandbehandling hos patienter med lavt FVIII-niveau	14
6.2.1	Udvalgt litteratur.....	14
6.2.2	Studie- og populationskarakteristika	14
6.2.3	Resultater pr. effektmål	15
6.3	Behandling ved større kirurgiske indgreb.....	18
6.3.1	Udvalgt litteratur.....	18
6.3.2	Studie- og populationskarakteristika	18
6.3.3	Resultater pr. effektmål	19
6.4	Profylaktisk behandling.....	22
6.4.1	Udvalgt litteratur.....	22
6.4.2	Studie- og populationskarakteristika	22
6.4.3	Resultater pr. effektmål	22
7	Evidensens kvalitet.....	25
8	Øvrige forhold vedrørende behandlingen.....	25
9	Fra evidens til anbefaling	27
10	Klinisk sammenligningsgrundlag.....	29
11	Referencer.....	32

12	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	33
13	Versionslog.....	35
14	Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål.....	36
15	Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse.....	43
16	Bilag 3: Studiekarakteristika	48
17	Bilag 4: Baselinekarakteristika.....	57
18	Bilag 5: Lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser.....	62
19	Bilag 6: Evidensens kvalitet	64

1 Forkortelser

ABR:	Årlig blødningsrate (<i>annual bleeding rate</i>)
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<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
IQR:	<i>Interquartile range</i>
rFVIII:	Rekombinant koagulationsfaktor VIII
rvWf:	Rekombinant von Willebrand faktor
SD:	Standardafvigelse
vWf:	von Willebrand faktor

2 Medicinrådets anbefaling

Medicinrådets anbefalinger omfatter valg af faktorpræparater til behandling af patienter med von Willebrand sygdom, som er i on-demand eller profylaktisk behandling eller gennemgår et større kirurgisk indgreb.

De fleste patienter med von Willebrand sygdom har sygdommen i mild grad. Behandlingen indledes her med en prøvedosis af desmopressin. Medicinrådets anbefalinger omhandler alene patienter, der ikke tåler desmopressin, eller hvor effekten heraf ikke er tilfredsstillende. Patienten vil i givet fald blive behandlet med et præparat med von Willebrand faktor (vWf) i eventuel kombination med faktor VIII (FVIII).

On-demandbehandling vil sige, at patienten kun anvender faktorpræparatet, når der opstår en blødning. De fleste patienter med von Willebrand sygdom har mild sygdom og behandles kun on-demand. Da vWf-præparater findes både med og uden FVIII, har fagudvalget valgt at opdele patienterne efter om de: 1) har normal eller let nedsat FVIII-aktivitet (og kun behov vWf) eller 2) har lav FVIII-aktivitet (og derfor behov for både vWf og FVIII, hvor det kan være en fordel med et kombinationspræparat, så patienten kun skal anvende ét præparat).

Profylaktisk behandling kan anvendes hos patienter med moderat eller svær sygdom som hjemmebehandling (2-3 gange ugentligt) for at forebygge blødninger.

Større kirurgiske indgreb medfører et øget behov for faktorpræparat i op til flere uger efter indgrebet. Fagudvalget har ikke udarbejdet anbefalinger for mindre kirurgiske indgreb, da patienterne typisk kun behandles få dage, og her kan anvende deres vanlige faktorpræparat.

Generelt gælder for anbefalingerne:

- Hos familiemedlemmer/søskende med von Willebrand sygdom er det som udgangspunkt mest praktisk at anvende samme faktorpræparat. Det minimerer medicinspild, når der kun er ét præparat på lager i hjemmet og på rejser.

Baseret på den gennemgåede evidens samt fagudvalgets kliniske vurdering anbefaler Medicinrådet følgende behandlinger:

Anbefaling: On-demandbehandling af patienter med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)

Patienter, som er 18 år eller ældre med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)	
Anbefaling	Behandling
Anvend til 90 % af populationen*	Haemate Veyvondi** Willfact Wilnativ
*Populationen er meget lille, da det er patienter med mild sygdom, som ikke opnår tilfredsstillende effekt med desmopressin. %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. ** Kun til voksne ≥ 18 år.	

Anbefaling: On-demandbehandling af patienter med von Willebrand sygdom og med lavt FVIII-niveau (< 30 %)

Kombinationspræparaterne Haemate og Wilnativ er at foretrække fremfor de rene vWf-præparater Veyvondi og Willfact.

Skift til et billigere vWf-præparat, hvis besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.

Patienter med lavt FVIII-niveau (< 30 %)	
Anbefaling	Behandling
Anvend til 90 % af populationen*	Haemate Wilnativ
Overvej	Veyvondi** Willfact
*Populationen gælder patienter, som ikke opnår tilfredsstillende effekt med desmopressin. %-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation. ** Kun til voksne \geq 18 år.	

Anbefaling: Forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb til patienter med von Willebrand sygdom

Anvend det præparat, som patienten plejer at anvende on-demand eller som profylaktisk behandling (se anbefalinger for disse).

Skift til et vWf præparat uden FVIII, hvis FVIII stiger ($>$ 150 %) under større kirurgiske indgreb.

Patienter, som får forhøjet FVIII (>150%) ved større kirurgiske indgreb	
Anbefaling	Behandling
Anvend	Veyvondi* Willfact
* Kun til voksne \geq 18 år.	

Anbefaling: Profylaktisk behandling af patienter med von Willebrand sygdom

Skift til et billigere vWf-præparat, hvis besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer omkostninger og besvær for patient og sygehus.

Patienter i profylaktisk behandling	
Anbefaling	Behandling
Anvend til 90 % af populationen	Haemate Willfact Wilnativ
%-satsen angiver, hvor stor en andel af populationen, som fagudvalget vurderer, vil kunne behandles med det af lægemidlerne, som bliver førstevalg i en lægemiddelrekommandation.	

2.1 Fra evidens til anbefaling

Herunder opsummeres de faktorer, der har været afgørende for Medicinrådets anbefaling vedrørende behandling af von Willebrand sygdom.

On-demandbehandling af patienter med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %):

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Der er ingen data for denne population, og fagudvalget kan derfor ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem Haemate, Veyvondi, Wilnativ og Willfact.</p> <p>Baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne og lægemidternes ens virkningsmekanisme, vurderer fagudvalget, at de fire lægemidler vil være lige effektive. Som det eneste rekombinante vWf-præparat har Veyvondi en fordel, idet risikoen for smitteoverførsel af blodbårne vira er minimeret ved brug af lægemidlet. Smitterisikoen ved plasmaderiverede præparater er dog teoretisk, og Medicinrådet vurderer derfor, at rekombinante præparater ikke alene på den baggrund kan foretrækkes.</p>
Andre overvejelser	<p>Fagudvalget vurderer, at patienter i on-demandbehandling skal undgå præparater med kort holdbarhed uden for køleskab, med mindre patienten har et meget højt forbrug. Dette skyldes, at patienter i on-demandbehandling normalt kun går til kontrol hvert 2. år, og der kan gå flere år imellem, at de har behov for behandling.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter i on-demandbehandling kan skifte til et billigere vWf-præparat, men besparelsen i lægemiddeludgifter skal som minimum opveje de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Amgros beregner de administrative omkostninger, der er forbundet med skift af præparat hos patienter i on-demandbehandling.</p>

On-demandbehandling af patienter med von Willebrand sygdom og med lavt FVIII-niveau (< 30 %):

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne	<p>Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle mellem Veyvondi, Haemate, Wilnativ og Willfact for de kritiske effektmål 'hæmostatisk effekt', 'antal infusioner', 'inhibitor mod vWf' eller de vigtige effektmål 'anafylaksi' og 'alvorlig venøs tromboemboli'.</p>
Andre overvejelser	<p>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. Fagudvalget vurderer, at de praktiske fordele ved et kombinationspræparat opvejer fordelene ved et rekombinant præparat.</p> <p>Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter i on-demandbehandling kan skifte til et billigere vWf-præparat, men besparelsen i lægemiddeludgifter skal som minimum opveje de administrative omkostninger, der er forbundet med skiftet.</p>
Ressourceforbrug ved anvendelse	<p>Amgros beregner de administrative omkostninger, der er forbundet med skift af præparat hos patienter i on-demandbehandling.</p>

Forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb til patienter med von Willebrand sygdom:

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p>Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne (Veyvondi, Haemate og Wilnativ) for de kritiske effektmål 'hæmostatisk effekt' og 'inhibitor mod vWf' samt for de vigtige effektmål 'anafylaksi' og 'alvorlig venøs tromboemboli'.</p> <p>For det kritiske effektmål 'antal infusioner per indgreb' indikerede data, at større kirurgiske indgreb kan gennemføres med færre doser Veyvondi sammenlignet med de øvrige lægemidler.</p> <p>Der foreligger ikke studier, der rapporterer effekt af Willfact særskilt under større kirurgiske indgreb. Baseret på fagudvalgets kliniske erfaring vurderes det, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de fire vWf-præparater.</p>
<p>Andre overvejelser</p>	<p>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 og Willfact 12-24 timer før indgrebet og for blodprøvekontrol tre timer før indgrebet.</p> <p>Ved behov for skift til præparat med lavere indhold af FVIII vurderer fagudvalget, at Willfact og Veyvondi vil være lige effektive. Da Veyvondi er rekombinant, har lægemidlet en fordel, idet risikoen for smitteoverførsel af blodbårne vira er minimeret ved brug af lægemidlet. Smitterisikoen ved plasmaderiverede præparater er dog teoretisk, og Medicinrådet vurderer derfor, at rekombinante præparater ikke alene på den baggrund kan foretrækkes.</p>
<p>Ressourceforbrug ved anvendelse</p>	<p>Fagudvalget har anbefalet, at patienterne anvender deres vanlige præparat og kun skifter på lægefaglig indikation. Amgros skal derfor ikke beregne omkostninger for patienter, der gennemgår større kirurgiske indgreb.</p>

Profylaktisk behandling af patienter med von Willebrand sygdom:

<p>Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne</p>	<p>Der er ikke dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem Haemate, Wilnativ og Willfact for de kritiske effektmål 'ABR' og 'inhibitor mod vWf' eller for de vigtige effektmål 'anafylaksi' og 'alvorlig venøs tromboemboli'. Forskelle i studiedesign mellem de inkluderede studier vanskeliggjorde dog fagudvalgets vurdering af de kliniske data.</p> <p>Samlet set vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem Haemate, Wilnativ og Willfact.</p>
<p>Andre overvejelser</p>	<p>Hos familiemedlemmer/søskende med von Willebrand sygdom er det som udgangspunkt mest praktisk at anvende samme faktorpræparat. Det minimerer medicinspild, når der kun er ét præparat på lager i hjemmet og på rejser.</p>

	Fagudvalget estimerer, at der på landsplan er ca. 10 patienter i profylakse, hvoraf de fleste kan skifte til et billigere vWf-præparat, men besparelsen i lægemiddeludgifter skal som minimum opveje omkostninger og besvær for patient og sygehus.
Ressourceforbrug ved anvendelse	Amgros beregner de omkostninger for patient og sygehus, der er forbundet med skift af præparat hos patienter i profylaktisk behandling.

Samlet vurdering af evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er **meget lav**. Dette skyldes, at der er tale om en indirekte sammenligning imellem studier af lav kvalitet, og at den indirekte sammenligning samt forskelle i patient- og studiekarakteristika (herunder von Willebrand sygdomstype, dosis og opfølgningstid) vil medføre en nedgradering af evidenskvaliteten yderligere to niveauer for *indirectness*. Da der samtidig kun er få (1-3) studier af beskeden størrelse for hvert lægemiddel og fravær af konfidensintervaller, er der ikke udarbejdet GRADE-profiler. Se i bilag 6 for vurdering af risiko for bias.

3 Formål

Formålet med Medicinrådets behandlingsvejledning er at give anbefalinger for valg af vWF-præparater til patienter med von Willebrand sygdom.

Anbefalingerne er baseret på en systematisk litteraturgennemgang og fagudvalgets kliniske vurdering af, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne, med henblik på om to eller flere af lægemidlerne kan ligestilles. Fagudvalget forholder sig derudover til fordele og ulemper ved skift mellem præparater til von Willebrand sygdom.

4 Baggrund

4.1 Von Willebrand sygdom

Von Willebrand sygdom er den hyppigste blødersygdom i Danmark, men den eksakte 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.

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.

4.2 Behandling af von Willebrand sygdom

Hovedparten af de danske registrerede patienter med von Willebrand sygdom (n ~ 280) behandles on-demand, hvor patienten tager faktorpræparatet ved behov, dvs. når der opstår symptomer på en blødning. Patienter med von Willebrand sygdom type 1 og 2¹ får en prøvedosis af desmopressin, der frisætter karvæggens lager af vWf og FVIII. Hvis patienten tåler lægemidlet, og stigningen i FVIII og vWf er tilstrækkelig, vil desmopressin være førstevalg til on-demandbehandling, da dette lægemiddel er billigt og ikke skal gives intravenøst. Patienter, som ikke kan opnå en tilfredsstillende effekt med desmopressin, behandles med et vWf-præparat.

Patienter med von Willebrand sygdom type 3 samt enkelte patienter med type 2 (i alt n ~ 20) tilbydes profylaktisk hjemmebehandling. Behandlingen er livslang. Gældende behandling af von Willebrand sygdom type 1-3 er listet i tabel 1:

¹ Dette er med undtagelse af type 2B-patienter, der kan udvikle trombocytopeni på grund af øget binding mellem vWf og trombocytter.

Tabel 1: Behandling af von Willebrand sygdom inddelt efter von Willebrand sygdomstype

Sygdomstype	Årsag	Sværhedsgrad	Behandling
Type 1	Nedsat mængde vWf	Svær, moderat eller mild	On-demandbehandling 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-demandbehandling med desmopressin eller vWf
Type 3	Fuldstændig mangel på vWf	Altid svær	Profylakse eller on-demandbehandling med vWf

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

4.3 Lægemidlerne

Der findes i dag fire forskellige vWf-præparater: De plasmaderiverede vWf-præparater, Haemate, Wilnativ og Willfact, er godkendt til både profylakse og behandling af blødning, herunder blødning ved kirurgiske indgreb. Det rekombinante vWf (rvWf)-præparat vonicog alfa (Veyvondi) er godkendt til behandling af blødning hos voksne over 18 år, men er ikke godkendt til profylaktisk behandling.

Haemate, Wilnativ og Willfact 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].

De forskellige vWf-præparater varierer med hensyn til FVIII-indhold. Haemate indeholder vWf og FVIII i forholdet 2,4:1, mens Wilnativ og Willfact henholdsvis indeholder vWf og FVIII i forholdet 1:1 og $\geq 10:1$. Veyvondi indeholder udelukkende vWf.

Behandlingsdosis er individuel for alle fire lægemidler og fastsættes afhængigt af patientens vWf-niveau.

En oversigt over de nuværende vWf-præparater kan ses i tabel 2.

Tabel 2: Oversigt over vWf-præparater

Lægemiddel	Forhold vWf: FVIII	Fremstilling	Dosering profylakse*	Initial dosis vWf Behandling
Haemate	2,4:1	Plasmaderiveret	Ikke angivet	40-80 IE/kg
Willfact	> 10:1	Plasmaderiveret	40-60 IE/kg 2-3 gange om ugen	40-80 IE/kg
Wilnativ	1:1	Plasmaderiveret	20-40 IE/kg 2-3 gange om ugen	20-80 IE/kg
Veyvondi	1:0	Rekombinant	Ikke godkendt	40-80 IE/kg

*Anbefalede doser til profylaktisk behandling i henhold til det godkendte produktresumé.

Da de fleste patienter med mild sygdom og normalt eller kun let nedsat FVIII-niveau kan behandles med desmopressin, er det i praksis kun få af disse patienter, der har behov for on-demandbehandling.

Patienter med von Willebrand sygdom, som gennemgår mindre kirurgiske indgreb, der kun kræver 1-3 dages behandling med vWf, vil blive behandlet med deres vanlige vWf-præparat.

Årligt gennemgår 2-5 patienter med von Willebrand sygdom et større, planlagt kirurgisk indgreb. Under selve indgrebet og 1-2 uger efter indgrebet vil patienterne have behov for behandling med vWf. Efter de første doser vWf vil patientens FVIII-niveau normaliseres, og herefter vil mange af patienterne have behov for at skifte til et vWf-præparat uden FVIII for at undgå for højt niveau af FVIII. Det samme gør sig gældende ved livstruende traumer, hvor der vil være behov for behandling gennem flere dage til uger.

5 Metoder

Den systematiske litteraturgennemgang er udarbejdet efter metoder beskrevet i Medicinrådets metodehåndbog for terapiområder version 1.1 og er baseret på protokollen, som blev godkendt af Medicinrådet den 12. december 2018 (<https://medicinraadet.dk/media/10483/protokol-for-behandlingsvejledning-for-von-willebrand-sygdom-vers-10.pdf>).

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 de kliniske spørgsmål, vurderer fagudvalget dog, at afgrænsningen på 30 % kan bibeholdes.

5.1 Kliniske spørgsmål

Problemstillingen er formuleret i fokuserede kliniske spørgsmål, detaljeret i forhold til relevante populationer, interventioner, komparatorer og effektmål. For yderligere detaljering omkring udvælgelse af effektmål henvises til protokollen.

Den systematiske litteraturgennemgang belyser følgende kliniske spørgsmål:

1. Er der klinisk betydende forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demandbehandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)?
2. Er der klinisk betydende forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demandbehandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og med lavt FVIII-niveau (< 30 %)?
3. Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater ved forebyggelse og behandling af blødning i forbindelse med større kirurgiske indgreb?
4. Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater til profylaktisk behandling hos patienter med von Willebrand sygdom?

5.2 Litteratursøgning

Der er søgt efter retningslinjer og udført systematiske litteratursøgninger efter systematiske litteraturgennemgange og primærartikler.

Der blev identificeret én retningslinje, som var relevant for fagudvalgets kliniske spørgsmål, og som medtager studier publiceret fra 1985 til 2010 [4].

Efter identifikation af relevante retningslinjer blev der foretaget en systematisk litteratursøgning for de fire kliniske spørgsmål. Der blev ikke identificeret relevante systematiske oversigtsartikler/metaanalyser. Litteratursøgningen blev foretaget for perioden 1. januar 2010 til 27. november 2018 i følgende databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- Embase via Ovid
- CENTRAL via Cochrane Library.

Søgeprotokol og søgestreng kan ses i bilag 1. Udvælgelsen af primærstudier blev foretaget uafhængigt af to forskellige personer, og mindre uoverensstemmelser blev diskuteret og afklaret efterfølgende.

Lægemiddelvirksomheder, som har præparater inden for terapiområdet, har bidraget med litteratur, som er gennemgået og krydstjekket med fagudvalgets systematiske litteratursøgning. PRISMA-flowdiagram for litteraturudvælgelsen samt publikationer in- og ekskluderet på baggrund af fuldttekstscrening kan ses i bilag 2.

5.3 Dataekstraktion

Data fra primærartikler blev ekstraheret af tre personer fra Medicinrådets sekretariat. Ekstraktion af data blev foretaget på baggrund af effektmålene fra protokollen.

5.4 Metode for evidensgennemgang og kvalitetsvurdering

Evidensen for behandling af von Willebrand sygdom baserer sig på ikke-randomiserede studier, og relative effektestimater er derfor ikke tilgængelige. Det heterogene datagrundlag tillader ikke udarbejdelse af meta-analyser eller indirekte sammenligninger, og data beskrives derfor narrativt. Risiko for bias for de inkluderede studier er vurderet vha. *Cochrane risk of bias for In Non-Randomized Studies of Interventions (Robins-I) assessment tool* (Bilag 6).

5.4.1 Øvrige forhold

Fagudvalget forholder sig til, om patienter i profylakse eller on-demandbehandling kan skifte til et billigere lægemiddel efter udbud, herunder om fordele ved et skift opvejer det besvær for patient og sygehus, som er forbundet med skift på ikke-lægefaglig indikation.

Fagudvalget tager stilling til dosis og doseringsinterval/hyppighed på baggrund af den dosering, der er anvendt i studierne. Anbefalingerne er så vidt muligt udarbejdet ud fra den søgte litteratur. Foreligger der ikke data for disse problemstillinger, vil anbefalingerne være baseret på fagudvalgets vurdering i henhold til god klinisk praksis.

Der er under udarbejdelsen af anbefalingerne taget højde for patienternes værdier og præferencer. Dette er gjort ved at inddrage viden fra patienter i fagudvalget. Fagudvalget har også for hvert lægemiddel foretaget en struktureret gennemgang af aspekter vedrørende lægemiddelhåndtering, som potentielt kan have betydning for patientsikkerheden og -præferencer. Disse inkluderer:

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

Der blev ikke foretaget en systematisk søgning separat for disse øvrige forhold, jf. protokollen.

6 Resultater

I det følgende gennemgås den fundne litteratur, studiekarakteristika, resultater og den samlede anbefaling. Anbefalingen bygger på en samlet vurdering af effektmålene samt en vægtning af fordele og ulemper for lægemidlerne i forhold til fagudvalgets andre overvejelser (se afsnit 9 ”Fra evidens til anbefaling”).

6.1 On-demandbehandling hos patienter med normalt eller let nedsat FVIII-niveau

Er der klinisk betydende forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demandbehandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)?

6.1.1 Udvalgt litteratur

Der er ikke identificeret studier, hvor effekten af de undersøgte lægemidler til von Willebrand sygdom er opgjort for patienter med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %). Fagudvalget kan derfor ikke vurdere forskelle i effekt og bivirkninger mellem lægemidlerne til denne population.

6.2 On-demandbehandling hos patienter med lavt FVIII-niveau

Er der klinisk betydende forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demandbehandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og med lavt FVIII-niveau (< 30 % FVIII)?

6.2.1 Udvalgt litteratur

Der blev identificeret seks studier, som blev inkluderet i vurderingen af det kliniske spørgsmål.

6.2.2 Studie- og populationskarakteristika

Andelen af patienter med von Willebrand sygdom type 3 varierer mellem studierne. Andelen af type 3-patienter er højest i studiet med Veyvondi (77 %) [5], efterfulgt af studiet med Willfact (58 %) [6]. I studierne af Wilnativ ligger andelen på henholdsvis 55 % [7] og 40 % [8]. I det ene studie med Wilnativ [8] er andelen af type 3-patienter dog usikker, da sygdomstype er angivet for den fulde studiepopulation (n = 15) og ikke kun for patienterne i on-demandbehandling (n = 11). Andelen af type 3-patienter er noget lavere i studierne af Haemate, hvor den ligger på henholdsvis 36 % [9] og 33 % [10].

Tidligere behandling samt antallet af blødninger 12 måneder forud for inklusion i studiet er rapporteret i studiet med Veyvondi [5] og i et af studierne med Haemate [10], men ikke i studierne med Wilnativ og Willfact.

I studiet med Veyvondi har 95 % af patienterne modtaget samtidig administration af FVIII. Haemate og Wilnativ er kombinationspræparater, men der var mulighed for samtidig administration af FVIII i det ene studie med Haemate [9] og Wilnativ [8]. I studiet med Willfact blev der givet FVIII til patienter med von Willebrand type 3, svarende til ca. 50 % af alle blødninger.

Fagudvalget vurderer, at populationerne i alle seks studier svarer til den prædefinerede population i klinisk spørgsmål 2 (patienter med lavt FVIII-niveau).

Studie- og populationskarakteristik af de seks studier [5–10] er i bilag 3 og 4.

6.2.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 2 følger nedenfor.

Hæmostatisk effekt (kritisk)

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

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. Desuden er der tale om patientens subjektive vurdering, hvorfor fagudvalget har vurderet, at effektmålet er forbundet med en vis usikkerhed. Andel patienter, som opnår god eller meget god hæmostase ved behandling med de nuværende lægemidler (Haemate, Wilnativ, Willfact og Veyvondi), ligger almindeligvis omkring 85-90 %. Fagudvalget prædefinerede derfor i protokollen, at den mindste klinisk relevante forskel i antal behandlede blødninger med god eller meget god hæmostatisk effekt er 10 %.

Vurdering af hæmostatisk effekt

For effektmålet hæmostatisk effekt vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne til von Willebrand sygdom.

Tabel 3: Vurdering af effektmålet hæmostatisk effekt

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [5]	Haemate [9]	Haemate [10]	Wilnativ [7]	Wilnativ [8]	Willfact [6]
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]	100 % [IA;IA]	89,1 %§ [IA;IA]

*Data fra Veyvondi EPAR [11]. # Vurderingen blev baseret på en 3-trinsskala (excellent/good, fair/poor eller none).

§Vurderet 24 timer efter infusion (hjemmebehandling) eller ved udskrivelse fra hospitalet. IA, ikke angivet.

I studiet med Veyvondi var andelen af patienter, der opnåede god eller meget godt hæmostatisk effekt 97,9 %, mens andelen var 89,1 % i studiet med Willfact. I de to studier med Wilnativ blev andelen af patienter opgjort som hhv. 96 % og 100 % (gns. 98 %), mens det i de to studier med Haemate var hhv. 98 % og 95,4 % (gns. 96,7 %). Data viser en høj hæmostatisk effekt (89,1-98 %) og ingen klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne.

Antal infusioner per blødning (kritisk)

Antallet af nødvendige infusioner til behandling af en blødning er et kritisk effektmål. Antallet af infusioner, som gives til en blødning, afhænger af den kliniske effekt. Et lavere antal infusioner reducerer de afledte udgifter.

Vurdering af antal infusioner per blødning

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidlernes ens virkningsmekanismer vurderer fagudvalget, at der ikke er dokumentation for en klinisk betydende forskel på lægemidlerne (Veyvondi, Haemate, Willfact og Wilnativ) vedrørende det mediane antal infusioner per blødning.

Tabel 4: Vurdering af effektmålet antal infusioner per blødning

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [5]	Haemate [9]	Haemate [10]	Wilnativ [7]	Wilnativ [8]	Willfact [6]
En infusion						
Median antal infusioner (range)	1 (1-4)	2 (1-36)	1 (1-28)	IA	IA	3,0 (1-46)

IA, ikke angivet.

I studiet med Veyvondi blev der anvendt median én infusion per blødning sammenlignet med 1-2 infusioner i studiet med Haemate. I studiet med Willfact blev anvendt median tre infusioner per blødning, mens der ikke er rapporteret antal infusioner per blødning i studiet med Wilnativ.

Variationen i antal infusioner per blødning var meget større i studierne med Willfact (1-46) og Haemate (1-36) end i studiet med Veyvondi (1-4). Fagudvalget vurderer, at den store variation skyldes både forskel i studiedesigns og forskelle i sværhedsgraden af blødningerne i studierne.

I studiet med Veyvondi var 122 ud af 192 blødninger klassificeret som "minor", dvs. som mindre blødninger. I det ene studie med Haemate [9] blev der kun inkluderet patienter med alvorlig blødning, herunder akut ortopædkirurgi, en patient i motorcykelulykke og en patient med en intrakraniell blødning. Kun tre ud af 53 blødninger blev efterfølgende klassificeret som milde. I det andet studie med Haemate [10] var de typiske blødningstyper næseblod, blødning i tandkød, ledblødninger, kraftige menstruationer og gastrointestinal blødning. Ca. en tredjedel af patienterne var samtidig i profylaktisk behandling.

I studiet med Willfact [6] var 18 ud af 139 blødninger alvorlige og krævede indlæggelse.

Fagudvalget vurderer på den baggrund, at studierne ikke er sammenlignelige, og at man derfor ikke kan konkludere, om der reelt er forskel i antallet af infusioner, der er nødvendige for at behandle en blødning.

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.

Vurdering af inhibitor mod vWf

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring vedrørende udvikling af inhibitorer mod vWf vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem lægemidlerne i risikoen for udvikling af inhibitor.

Tabel 5: Vurdering af effektmålet inhibitor mod vWf

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [5]	Haemate [9]	Haemate [10]	Wilnativ [7]	Wilnativ [8]	Willfact [6]
2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	0	IA	0	0*

*Der er rapporteret 0 tilfælde af inhibitor blandt type 3 patienter (n = 18). Der er ikke rapporteret for de øvrige patienter. IA, ikke angivet.

Forekomst af inhibitor er opgjort til 0 tilfælde for alle fire lægemidler. I studiet med Willfact er udvikling af inhibitor dog kun opgjort for patienter med von Willebrand sygdom type 3. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de fire lægemidler.

Anafylaksi som alvorlig bivirkning (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 ifm. behandling med et vWf-præparat. Anafylaksi udgør dermed en alvorlig bivirkning.

Vurdering af anafylaksi som alvorlig bivirkning

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring vedrørende anafylaksi som alvorlig bivirkning vurderer fagudvalget, at der ikke er forskel mellem lægemidlerne i risikoen for anafylaksi.

Tabel 6: Vurdering af effektmålet anafylaksi som alvorlig bivirkning

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [5]	Haemate [9]	Haemate [10]	Wilnativ [7]	Wilnativ [8]	Willfact [6]
2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	IA	IA	IA	IA

IA, ikke angivet.

Forekomst af anafylaksi er opgjort til 0 tilfælde i studiet med Veyvondi. Der er ikke oplysninger om anafylaksi i studierne med Haemate, Willfact eller Wilnativ. Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidternes ens virkningsmekanisme vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de fire lægemidler.

Alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

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

Vurdering af alvorlig venøs tromboemboli

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring vedrørende udvikling af alvorlig venøs tromboemboli vurderer fagudvalget, at data ikke indikerer, at der er forskel mellem lægemidlerne i risikoen alvorlig venøs tromboemboli.

Tablet 7: Vurdering af effektmålet alvorlig venøs tromboemboli

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [5]	Haemate [9]	Haemate [10]	Wilnativ [7]	Wilnativ [8]	Willfact [6]
2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	0	0	0	0	0

Der er ikke rapporteret tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli for hverken Veyvondi, Haemate, Willfact eller Wilnativ. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de fire lægemidler.

6.3 Behandling ved større kirurgiske indgreb

Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater ved forebyggelse og behandling af blødning i forbindelse med større kirurgiske indgreb?

6.3.1 Udvalgt litteratur

Der blev identificeret seks studier, som blev inkluderet i vurderingen af det kliniske spørgsmål.

6.3.2 Studie- og populationskarakteristika

Der foreligger ikke studier, der rapporterer effekt af Willfact særskilt under større kirurgiske indgreb. Baseret på fagudvalgets kliniske erfaring, vurderes det, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de fire vWf-præparater. Alle de inkluderede studier rapporterer data for elektive kirurgiske indgreb, hvor behandling med vWf-præparat kunne igangsættes forud for indgrebet.

Hæmostatisk effekt blev i alle studier vurderet vha. en 4-trinsskala, men der var forskelle i definitionen af de 4 trin. I studiet med Veyvondi samt i det ene studie med Haemate blev hæmostatisk effekt vurderet enten 24 timer efter sidste perioperative infusion af lægemidlet eller ved dag 14 efter indgreb [12,13]. I det andet studie med Haemate og i to af studierne af Wilnativ varierer tidspunktet for vurdering dog meget [14–16], og i et studie med Wilnativ er tidspunktet for vurdering ikke angivet [8].

I alle de inkluderede studier var dosis individuel. Samtidig administration af FVIII er kun beskrevet i studiet med Veyvondi [12], mens administration af FVIII ikke er angivet i studierne af Haemate og Wilnativ [8,13–16]. Derudover varierer studierne i deres definition af et større kirurgisk indgreb, hvilket gør det vanskeligt at sammenligne studierne.

I alle de inkluderede studier ses en overrepræsentation af patienter med von Willebrand sygdom type 3 i forhold til den samlede danske population. En gennemsnitlig dansk population med von Willebrand sygdom vil muligvis have behov for lavere vWf-doser end i studierne.

Fagudvalget vurderer, at populationerne i alle seks studier svarer til den prædefinerede population i klinisk spørgsmål 3 (patienter, der gennemgår større kirurgiske indgreb).

Studie- og populationskarakteristik af de seks studier [8,12–16] er beskrevet i bilag 3 og 4.

6.3.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål for klinisk spørgsmål 3 følger nedenfor.

Vurdering af hæmostatisk effekt (ved blødning og kirurgi) (kritisk)

Fagudvalget vurderer, at der er ingen klinisk betydende forskelle mellem de tre lægemidler Veyvondi, Haemate og Wilnativ vedrørende hæmostatisk effekt.

Tabel 8: Vurdering af effektmålet hæmostatisk effekt

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater					
	Veyvondi [12]	Haemate [13]	Haemate [14]	Wilnativ [15]	Wilnativ [16]	Wilnativ [8]
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 %	100 %

*Vurderet umiddelbart post-operativt. §Vurderet senere end post-operativt. #Vurderet på dagen for indgrebet. □Vurderet dag 1 post-operativt.

I studierne med Veyvondi, Haemate og Wilnativ var andelen af patienter, der opnåede god eller meget god hæmostatisk effekt 91,4-100 %. Data indikerer dermed, at der ikke er en klinisk relevant forskel mellem lægemidlerne. Fagudvalget bemærker, at både klassificeringen af større kirurgiske indgreb samt tidspunktet for vurdering af den hæmostatiske effekt varierer mellem de inkluderede studier.

Vurdering af antal infusioner per blødning (kritisk)

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.

Tabel 9: Vurdering af effektmålet antal infusioner per blødning

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [12]	Haemate [13]	Haemate [14]	Wilnativ [15]	Wilnativ [16]	Wilnativ [8]
En infusion	7,5 (4-15) median, (range)	10 (4-55) median, (range)	7 (4,5-11,5 IQR) 8 (inkl. loading dosis)	IA	12 (1-29) median, (range)	8,0 (8,0*) median, IQR

*Afstanden mellem 1. og 3. fraktil. IQR, interquartile range; IA, ikke angivet.

Det rapporterede mediane antal infusioner ved større kirurgiske indgreb er lavere i studiet med Veyvondi end i studierne med Haemate og Wilnativ, og data indikerer dermed, at der er en klinisk relevant forskel mellem Veyvondi og de to andre lægemidler. Der rapporteres desuden en mindre variation i antallet af infusioner med Veyvondi sammenlignet med Haemate og Wilnativ. Fagudvalget bemærker dog, at der blev givet samtidig administration af FVIII i studiet med Veyvondi. Det er ikke oplyst for de øvrige studier, men FVIII-niveauet var lavere blandt patienter, der blev behandlet med Wilnativ [16].

Fagudvalget bemærker, at der i det ene studie med Haemate [13] 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 vWf:RCo 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 (Windyga 2011 [16], tabel 22). Studiet af Haemate [13] 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.

Vurdering af inhibitor mod vWf (vigtig)

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidlernes ens virkningsmekanismer vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne (Veyvondi, Haemate og Wilnativ) vedrørende inhibitor mod vWf.

Tabel 10: Vurdering af effektmålet inhibitor mod vWf

Forhåndsdefinert grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [12]	Haemate [13]	Haemate [14]	Wilnativ [15]	Wilnativ [16]	Wilnativ [8]
2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	0	0	0	0

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.

Vurdering af anafylaksi som alvorlig bivirkning (vigtig)

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidlernes ens virkningsmekanismer vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem Veyvondi, Haemate og Wilnativ vedrørende anafylaksi.

Tabel 11: Vurdering af effektmålet anafylaksi som alvorlig bivirkning

Forhåndsdefinert grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [12]	Haemate [13]	Haemate [14]	Wilnativ [15]	Wilnativ [16]	Wilnativ [8]
2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	IA	IA	IA	IA	IA

IA, ikke angivet.

Forekomst af anafylaksi er opgjort til 0 tilfælde i studiet med Veyvondi. Der er ikke oplysninger om anafylaksi i studierne med Haemate og Wilnativ. Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidlernes ens virkningsmekanisme vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem lægemidlerne.

Vurdering af alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem Veyvondi, Haemate og Wilnativ vedrørende alvorlig venøs tromboemboli.

Tabel 12: Vurdering af effektmålet alvorlig venøs tromboemboli

Forhåndsdefinert grundlag for vurdering	Medicinrådets vurdering					
	Veyvondi [12]	Haemate [13]	Haemate [14]	Wilnativ [15]	Wilnativ [16]	Wilnativ [8]
2 hændelser i hvert af de aktuelle studier	1	0	1	0	0	0

Der er i studiet med Veyvondi rapporteret ét tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli (en dyb venøs tromboemboli). I EPAR'en defineres det, at hændelsen ikke har en sandsynlig relation til lægemidlet. I studiet med 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 i studiet med Wilnativ.

Data indikerer dermed, at der ikke er forskel i risiko for alvorlig venøs tromboemboli ved behandling med Veyvondi, Haemate og Wilnativ. Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidlernes ens virkningsmekanismer vurderer fagudvalget, trods usikkerheden ved datagrundlaget, at der ikke er klinisk betydende forskel for Veyvondi, Haemate og Wilnativ vedrørende risiko for alvorlig venøs tromboemboli.

6.4 Profylaktisk behandling

Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater til profylaktisk behandling hos patienter med von Willebrand sygdom?

6.4.1 Udvalgt litteratur

Der blev identificeret tre studier, som blev inkluderet i vurderingen af det kliniske spørgsmål.

6.4.2 Studie- og populationskarakteristika

I studiet med Willfact var kun 4 ud af 50 patienter i profylaktisk behandling, og ABR er rapporteret individuelt for de 4 patienter. I studiet med Haemate/Wilnativ rapporteres ABR ikke for hvert enkelt lægemiddel men samlet for alle patienter i profylaktisk behandling.

Andelen af patienter med svær von Willebrand sygdom (type 3) varierer mellem studierne. I studiet med Willfact er andelen 100 % [6], mens den er 41 % i studiet med Haemate/Wilnativ [17]. I studiet med Haemate [10] er andelen af type 3 patienter opgjort for den samlede patientpopulation og dermed ikke for patienter i profylaktisk behandling.

I den danske population er det primært type 3 patienter (90 %), der får profylakse. Fagudvalget vurderer, at patienterne i studierne er repræsentative for den tilsvarende danske patientpopulation.

Studie- og populationskarakteristik af de tre studier [6,10,17] er beskrevet i bilag 3 og 4.

6.4.3 Resultater pr. effektmål

Resultater og vurdering af de kritiske og vigtige effektmål følger nedenfor.

Blødningsrate, ABR (kritisk)

ABR dækker det samlede antal blødninger (spontane, led- og livstruende), som patienten rapporterer i studieperioden. Antallet af blødninger omregnes til en gennemsnitlig eller median årlig blødningsrate per patient.

Vurdering af blødningsrate

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem Willfact, Haemate og Wilnativ vedrørende blødningsrate.

Tabel 13: Vurdering af effektmålet blødningsrate

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater		
	Willfact [6]	Haemate og Wilnativ [17]	Haemate [10]
3 blødninger per år per patient	IA	0,07#	1,5*

#ABR faldt fra 3,0 før studieperioden til 0,07 ved opfølgning. Der blev ikke set signifikant forskel mellem behandling med Haemate og Wilnativ. *Median 3 blødninger per patient, hvilket er omregnet til en ABR på 1,5. IA, ikke angivet.

I studiet med Willfact [6] rapporteres ikke median ABR samlet for alle patienterne i profylaktisk behandling. Studiet rapporterer 0-8 blødninger per patient, og ABR varierede fra 0 til 4,6 for de fire inkluderede patienter. Patienten med 0 registrerede blødninger var en 28-årig mand, som kun var i profylaktisk behandling i tre måneder. De øvrige patienter blev derimod behandlet i 20-25 måneder.

I studiet med Haemate/Wilnativ [17] var den mediane ABR 0,07. ABR blev rapporteret samlet og ikke for hvert af de to lægemidler, men der blev ikke set signifikant forskel mellem behandling med Haemate og Wilnativ.

I studiet med Haemate [10] var det mediane antal blødninger per patient 3, og dette blev omregnet til en ABR på 1,5.

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem Willfact, Haemate og Wilnativ vedrørende blødningsrate.

Vurdering af inhibitor mod vWf (kritisk)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne vedrørende inhibitor mod vWf.

Tabel 14: Vurdering af effektmålet inhibitor mod vWf

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater		
	Willfact [6]	Haemate og Wilnativ [17]	Haemate [10]
To hændelser i hvert af de aktuelle studier	IA	1	0

IA, ikke angivet.

I studiet med Haemate/Wilnativ rapporteres en hændelse af udvikling af inhibitor mod vWf og FVIII hos en tidligere ubehandlet patient, som havde type 3 og var i behandling med Haemate [17]. I det andet studie med Haemate blev der registreret 0 hændelser [10], mens antal hændelser ikke blev rapporteret i studiet med Willfact [6].

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidlernes ens virkningsmekanisme vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne vedrørende inhibitor mod vWf.

Vurdering af anafylaksi som alvorlig bivirkning (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem lægemidlerne vedrørende risikoen for anafylaksi.

Tabel 15: Vurdering af effektmålet anafylaksi som alvorlig bivirkning

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater		
	Willfact [6]	Haemate og Wilnativ [17]	Haemate [10]
To hændelser i hvert af de aktuelle studier	IA	0	0

IA, ikke angivet.

I studierne med Haemate og Wilnativ blev der ikke registreret tilfælde af anafylaksi som alvorlig bivirkning, mens effektmålet ikke blev opgjort i studiet med Willfact.

Med udgangspunkt i fagudvalgets kliniske erfaring og lægemidlernes ens virkningsmekanisme vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne vedrørende anafylaksi som alvorlig bivirkning.

Vurdering af alvorlig venøs tromboemboli (vigtig)

Fagudvalget vurderer, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem lægemidlerne vedrørende risikoen for alvorlig venøs tromboemboli.

Tabel 16: Vurdering af effektmålet alvorlig venøs tromboemboli

Forhåndsdefineret grundlag for vurdering	Resultater		
	Willfact [6]	Haemate og Wilnativ [17]	Haemate [10]
To hændelser i hvert af de aktuelle studier	0	0	0

I ingen af studierne af Haemate, Wilnativ og Willfact blev der registreret tilfælde af alvorlig venøs tromboemboli. På denne baggrund vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem lægemidlerne vedrørende alvorlig venøs tromboemboli.

Livskvalitet (vigtig)

Fagudvalget har defineret, at den mindste klinisk relevante forskel i livskvalitet er 0,5 SD, forudsat at den samme skala er anvendt for de vurderede lægemidler.

Vurdering af livskvalitet

Der er i ingen af studierne rapporteret data for livskvalitet. Datagrundlaget gør det derfor ikke muligt for fagudvalget at vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem lægemidlerne vedrørende livskvalitet.

7 Evidensens kvalitet

Evidensens kvalitet er **meget lav**. Dette skyldes, at der i evidensgennemgangen for sammenligningen af præparater til behandling af patienter med von Willebrand sygdom ikke foreligger direkte sammenlignende studier. Der er i stedet tale om en indirekte sammenligning imellem studier af lav kvalitet. Den vurderede risiko for bias er i alle studier moderat, hvilket primært skyldes studiernes uklare beskrivelser af studiedesign, herunder patientallokering, dosis, opfølgningstid samt manglende data. Derudover er der forskelle i patientkarakteristika, herunder von Willebrand sygdomstype og operationskarakteristika (se i bilag 6 for vurdering af risiko for bias).

Den indirekte sammenligning samt forskelle i patient- og studiekarakteristika vil medføre en nedgradering af evidenskvaliteten yderligere to niveauer for *indirectness*. Da der samtidig kun er få (1-3) studier af beskeden størrelse for hvert lægemiddel og fravær af konfidensintervaller, er der ikke udarbejdet GRADE-profiler.

8 Øvrige forhold vedrørende behandlingen

Overvejelser vedrørende skift

Skift på lægefaglig indikation

Skift i forbindelse med kirurgisk indgreb

Fagudvalget mener, at man ved kirurgi skal foretrække det vWf-præparat, som patienten i forvejen anvender (on-demand eller profylaktisk). Fordelen er, at dosis og effekt er testet og afprøvet hos den enkelte patient, og man undgår dermed at skulle monitorere behandlingen umiddelbart før indgrebet. Ved behov for skift til et præparat med lavere indhold af FVIII vurderer fagudvalget, at Willfact og Veyvondi vil være lige effektive. Da Veyvondi er rekombinant, har lægemidlet en lille fordel, idet risikoen for smitteoverførsel af blodbårne vira er minimeret ved brug af lægemidlet. Smitterisikoen ved plasmaderiverede præparater er dog teoretisk, og Medicinrådet vurderer derfor, at rekombinante præparater ikke alene på den baggrund kan foretrækkes.

Skift på ikke-lægefaglig indikation:

Skift af patienter i profylakse fra ét vWf-præparat til et andet vWf-præparat

Fagudvalget vurderer, at patienter i profylaktisk behandling kan skifte vWf-præparat, men det kræver ekstra sygehusbesøg, oplæring i anvendelse af det nye præparat samt blodprøvetagning. En eventuel besparelse i lægemiddeludgiften skal derfor som minimum stå mål med de omkostninger, der er forbundet med et præparatskifte hos den enkelte patient.

Hos familiemedlemmer/søskende med von Willebrand sygdom er det som udgangspunkt mest praktisk at anvende samme faktorpræparat. Det minimerer medicinspild, når der kun er ét præparat på lager i hjemmet og på rejser.

Fagudvalget estimerer, at der på landsplan er ca. 10 patienter i profylakse, hvoraf de fleste kan skifte til et billigere vWf-præparat, men besparelsen i lægemiddeludgifter skal som minimum opveje omkostninger og besvær for patient og sygehus.

Skift af patienter i on-demandbehandling fra ét vWf-præparat til et andet vWf-præparat

Patienter i on-demandbehandling går normalt kun til kontrol hvert 2. år, og der kan gå flere år imellem, at de har behov for behandling. Derfor administrerer patienterne ofte ikke selv deres faktorpræparat, da de ikke opnår den nødvendige rutine. I tilfælde af blødning har patienterne en pakke på lager, som de medbringer til nærmeste skadestue. Omkostningerne ved skift er derfor alene administrative, da patienten ikke skal lære at bruge det nye præparat, have taget blodprøver mv.

Fagudvalget estimerer, at det mediane årlige forbrug af vWf blandt patienter i on-demandbehandling er 2 (range 1-40) pakker. Besparelsen ved skift er derfor begrænset.

Ved skift skal der tages højde for, at Wilnativ har en meget kortere holdbarhed udenfor køleskab (2 måneder) end de øvrige præparater (3 år).

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter i on-demandbehandling kan skifte til et billigere vWf-præparat, men besparelsen i lægemiddeludgifter skal som minimum opveje de administrative omkostninger.

Øvrige overvejelser

Anvendelse af rekombinant vs. plasmaderiveret vWf-præparat

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 patogener. Ved brug af rekombinante præparater som Veyvondi er risikoen for blodbårne virus minimeret. Smitterisikoen ved plasmaderiverede præparater er dog teoretisk, og von Willebrand patienter har været behandlet uden tilfælde af smitte gennem mere end 30 år. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at rekombinante præparater ikke alene på den baggrund kan foretrakkes.

Samtidig administration af FVIII

Hos patienter, der har behov for både vWf og FVIII vil det af praktiske hensyn være en fordel at anvende et kombinationspræparat fremfor et vWf-præparat med tillæg af FVIII. Veyvondi er fortrinsvis undersøgt hos patienter med von Willebrand sygdom type 3, som har total mangel på FVIII, og næsten alle patienter i on-demandbehandling fik også tillæg af FVIII. Da Veyvondi kun indeholder rvWf, vil patienter med lavt FVIII-niveau have brug for to præparater ved on-demandbehandling. Ligeledes indeholder Willfact et meget lavt FVIII-niveau, og alle type 3-patienter fik i det kliniske studie tillæg af FVIII ved on-demandbehandling. Samlet set blev der givet FVIII-tillæg ved 50 % af alle blødninger. Fagudvalget vurderer derfor, at der for patienter med lavt FVIII-niveau vil være en betydelig praktisk ulempe forbundet med anvendelse af Veyvondi og Willfact ved on-demandbehandling.

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 FVIII-niveauet tre timer før indgrebet med henblik på eventuel yderligere infusion af FVIII. Ved behandling med Haemate og Wilnativ behøver man ikke påbegynde behandling før indgrebet.

Fagudvalget vurderer, at der ved kirurgi foretrakkes brug af det vWf-præparat, som patienten forud for det kirurgiske indgreb har anvendt som on-demand- eller profylaksebehandling. 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 FVIII-indhold vurderer fagudvalget, at Willfact og Veyvondi vil være lige effektive. Da Veyvondi er rekombinant, har lægemidlet en lille fordel, idet risikoen for smitteoverførsel af blodbårne vira er minimeret ved brug af lægemidlet. Smitterisikoen ved plasmaderiverede præparater er dog teoretisk, og Medicinrådet vurderer derfor, at rekombinante præparater ikke alene på den baggrund kan foretrækkes.

Lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser

Wilnativ har en kortere holdbarhed ved stuetemperatur (2 måneder) sammenlignet med Veyvondi, Haemate og Willfact (3 år), og Wilnativ er derfor ikke et hensigtsmæssigt valg hos patienter i on-demandbehandling, med mindre patienten har et højt forbrug af faktorpræparat.

Fagudvalget vurderer, at Veyvondi, Haemate, Wilnativ og Willfact er sammenlignelige mht. rekonstitutionssystem, tilgængelige styrker, monitoreringsmetoder, pakningsstørrelse og medfølgende utensilier. En uddybende gennemgang af de lægemiddelhåndteringsmæssige overvejelser kan findes i bilag 5.

Konklusion vedrørende øvrige 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. Fagudvalget vurderer, at de praktiske fordele ved et kombinationspræparat opvejer fordelene ved et rekombinant præparat.

Ved kirurgi foretrækker fagudvalget brug af patientens vanlige vWf-præparat. Ved behov for skift til et præparat med lavere FVIII-indhold vurderer Medicinrådet, at Willfact og Veyvondi er lige effektive.

Fagudvalget vurderer, at patienter i on-demandbehandling skal undgå præparater med kort holdbarhed uden for køleskab, med mindre patienten har et meget højt forbrug.

9 Fra evidens til anbefaling

Vægtning af fordele og ulemper mellem lægemidlerne

On-demandbehandling af patienter med von Willebrand sygdom og med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)

Der er ingen data for denne population, og fagudvalget kan derfor ikke vurdere, om der er klinisk betydende forskelle mellem Haemate, Veyvondi, Wilnativ og Willfact.

Baseret på fagudvalgets kliniske erfaringer med lægemidlerne og lægemidlernes ens virkningsmekanisme vurderer fagudvalget, at de fire lægemidler vil være lige effektive.

Som det eneste rekombinante vWf-præparat har Veyvondi en lille fordel, men smitterisikoen ved plasmaderiverede præparater er teoretisk og von Willebrand patienter har været behandlet uden tilfælde af

smitte gennem mere end 30 år. På den baggrund vurderer Medicinrådet, at rekombinante præparater ikke alene på den baggrund kan foretrækkes.

On-demandbehandling af patienter med von Willebrand sygdom og med lavt FVIII-niveau (< 30 %)

Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle mellem Veyvondi, Haemate, Wilnativ og Willfact for de kritiske effektmål 'hæmostatisk effekt', 'antal infusioner', 'inhibitor mod vWf' eller de vigtige effektmål 'anafylaksi' og 'alvorlig venøs tromboemboli'.

Fagudvalget vurderer, at der ved administration af to separate lægemidler (vWf-præparat + FVIII) er en stor praktisk ulempe for både patient og sygehus. Dog har Veyvondi en lille fordel, idet præparatet er rekombinant. Fagudvalget foretrækker samlet set brug af et kombinationspræparat, da den praktiske fordel ved et kombinationspræparat langt opvejer den lille fordel ved et rekombinant præparat.

Forebyggelse og behandling af blødning ved større kirurgiske indgreb til patienter med von Willebrand sygdom

Der er ikke dokumenteret klinisk relevante forskelle mellem lægemidlerne (Veyvondi, Haemate og Wilnativ) for de kritiske effektmål 'hæmostatisk effekt' og 'inhibitor mod vWf' samt for de vigtige effektmål 'anafylaksi' og 'alvorlig venøs tromboemboli'.

For det kritiske effektmål 'antal infusioner per indgreb' indikerede data, at større kirurgiske indgreb kan gennemføres med færre doser Veyvondi sammenlignet med de øvrige lægemidler.

Der foreligger ikke studier, der rapporterer effekt af Willfact særskilt under større kirurgiske indgreb. Baseret på fagudvalgets kliniske erfaring vurderes det, at der ikke er klinisk betydende forskelle mellem de fire vWf-præparater.

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 hos den enkelte patient. Fordelen ved færre infusioner opvejer ikke ulempen ved behovet for at påbegynde behandling med Veyvondi og Willfact 12-24 timer før indgrebet og for blodprøvekontrol tre timer før indgrebet. Ved behov for skift til præparat med lavere indhold af FVIII vurderer fagudvalget, at Willfact og Veyvondi vil være lige effektive. Da Veyvondi er rekombinant, har lægemidlet en fordel, idet risikoen for smitteoverførsel af blodbårne vira er minimeret ved brug af lægemidlet. Smitterisikoen ved plasmaderiverede præparater er dog teoretisk, og Medicinrådet vurderer derfor, at rekombinante præparater ikke alene på den baggrund kan foretrækkes.

Profylaktisk behandling af patienter med von Willebrand sygdom

Der er ikke dokumenteret klinisk betydende forskelle mellem Haemate, Wilnativ og Willfact for de kritiske effektmål 'ABR' og 'inhibitor mod vWf' eller for de vigtige effektmål 'anafylaksi' og 'alvorlig venøs tromboemboli'. Forskelle i studiedesign mellem de inkluderede studier vanskeliggjorde dog fagudvalgets vurdering af de kliniske data.

Samlet set vurderer fagudvalget, at der ikke er klinisk betydende forskel mellem Haemate, Wilnativ og Willfact.

Patientværdier og præferencer

Fagudvalget og patienterne lægger vægt på at:

- Hvis man vælger at skifte præparat på ikke-lægefaglig indikation, bør transaktionsomkostningerne for både sygehus og den enkelte patient modregnes den forventede besparelse på medicinen.
- Der er mulighed for individualiseret behandling og systematiseret registrering af medicinforbrug og blødninger. Se endvidere [18].
- Familiemedlemmer/søskende med von Willebrand sygdom som udgangspunkt anvender samme faktorpræparat, da det er mest praktisk og minimerer medicinspild, da der kun er ét præparat på lager i hjemmet og på rejser.

10 Klinisk sammenligningsgrundlag

Det kliniske sammenligningsgrundlag beskriver hvilke lægemidler, som fagudvalget har ligestillet til de respektive populationer samt den dosis, der ligger til grund for en prissammenligning (sammenligningsdosis) i det udvidede sammenligningsgrundlag og den efterfølgende lægemiddelrekommandation. Det af de ligestillede lægemidler, som har de laveste omkostninger, bliver 1. valg i lægemiddelrekommandationen.

On-demandbehandling af patienter, som har normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %)

Nedenstående lægemidler er ligestillede til on-demandbehandling hos patienter med normalt eller let nedsat FVIII-niveau (> 30 %). Fagudvalget vurderer, at min. 90 % af patienterne vil kunne anvende 1. valgspræparatet.

Tabel 17: Klinisk sammenligningsdosis ved ligestillede præparater

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

*Ligestillede doser af von Willebrand faktor. Doseres individuelt efter ønsket faktorniveau (jf. afsnit 4.3). **Kun til voksne ≥ 18 år.

On-demandbehandling af patienter, som har lavt FVIII-niveau (< 30 %)

Nedenstående lægemidler er ligestillede til on-demandbehandling hos patienter med lavt FVIII-niveau (< 30 %). Fagudvalget vurderer, at min. 90 % af patienterne vil kunne anvende 1. valgspræparatet.

Tabel 18: Klinisk sammenligningsdosis ved ligestillede præparater

Lægemiddel	Sammenligningsdosis*
Haemate	40 IE/kg
Wilnativ	20 IE/kg

*Ligestillede doser af von Willebrand faktor. Doseres individuelt efter ønsket faktorniveau (jf. afsnit 4.3).

Patienter som gennemgår større kirurgiske indgreb

Nedenstående lægemidler er ligestillede til patienter, hvor FVIII stiger (> 150 %) ved større kirurgiske indgreb, og som dermed får behov for at skifte til et vWf-præparat uden FVIII.

Tabel 19: Klinisk sammenligningsdosis ved ligestillede præparater

Lægemiddel	Sammenligningsdosis*
Veyvondi**	40 IE/kg
Willfact	40 IE/kg

**Kun til voksne \geq 18 år.

Patienter i profylaktisk behandling

Nedenstående lægemidler er ligestillede til profylaktisk behandling. Fagudvalget vurderer, at min. 90 % af patienterne vil kunne anvende 1. valgspræparatet.

Tabel 20: Klinisk sammenligningsgrundlag ved ligestillede præparater

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

*Ligestillede doser af von Willebrand faktor. Doseres individuelt efter ønsket faktorniveau (jf. afsnit 4.3).

Fra klinisk sammenligningsgrundlag til lægemiddelrekommandation

Fagudvalget vurderer, at behandlingsforløbet og deraf afledte behandlingsrelaterede omkostninger er ens for de ligestillede præparater. Det betyder, at sammenligningsgrundlaget alene er en sammenligning af priserne for lægemidlerne, og derfor bliver der ikke udarbejdet et udvidet sammenligningsgrundlag.

Fagudvalget har vurderet, at patienter i hhv. on-demand og profylaktisk behandling kan skifte præparat, såfremt besparelsen i lægemiddeludgifter som minimum opvejer omkostninger og besvær for patienter og

sygehuse, som er forbundet med skiftet. Derfor vil Amgros beregne de omkostninger, der er forbundet med et skift.

Skift for patienter i profylaktisk behandling

Fagudvalget vurderer, at et præparatskifte fra profylakse med et vWf-præparat til et andet medfører:

- Læge og sygeplejersketid til ca. tre ekstra ambulante besøg til:
 - Oplæring af patienten i nyt device (sygeplejerske)
 - 4 blodprøvetagninger til faktor genfinding
 - 2 blodprøver til kontrol for inhibitor
 - 1 blodprøve til bestemmelse af dalværdi efter 5 halveringstider (1 prøve)
- Lægeseekretær eller sygeplejerske til administration for opdatering af bløder ID-kort, database med nyt præparatnavn, nyt tolldokument og evt. forsikringsattester (lægeerklæring) i forbindelse med rejser inden for de næste 2 måneder
- Evt. 1 døgn indlæggelse for patienter, som bor langt fra sygehuset
- Patienttid til besøg på sygehus og transporttid, herunder tabt arbejdstid for patient eller pårørende (forældre)
- Patientens transportudgifter
- Kassation/spild af patientens restbeholdning af tidligere vWf-præparat (gennemsnitligt 2 pakninger per patient).

Da præparatskifte for patienter i fast profylakse er tidskrævende for både patient og sygehus, vil det tage et stykke tid, før alle patienter er skiftet, da der ikke er kapacitet til, at alle patienter kan skifte på én gang.

Skift for patienter i on-demandbehandling

Fagudvalget vurderer, at et præparatskifte fra on-demandbehandling med et vWf-præparat til et andet medfører følgende administrative omkostninger:

- Lægeseekretær eller sygeplejerske til administration for opdatering af bløder ID-kort, database med nyt præparatnavn, nyt tolldokument og evt. forsikringsattester (lægeerklæring) i forbindelse med rejser inden for de næste 2 måneder.

I praksis anbefaler fagudvalget, at patienter i on-demandbehandling først skifter præparat, når de har opbrugt deres eksisterende hjemmelager, så risikoen for medicinspild minimeres.

Beregning af lægemiddelrelaterede omkostninger

Forholdet mellem sparede lægemiddeludgifter og omkostninger til præparatskifte beregnes for en tidshorisont på 2 år og på basis af en gennemsnitsvægt for patienterne på 70 kg.

11 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. Swedish Council on Health Technology Assessment. Treatment of Hemophilia A and B and von Willebrand Disease. 2011.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Nowak-Göttl U, Krümpel A, Russo A, Jansen M. Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age – results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. 2013;887–92.
9. 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.
10. 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.
11. EMA. Veyvondi EPAR, senest opdateret 20. september 2018. 2018.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartzt 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.
16. 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.

17. Halimeh S, Krümpel A, Rott H, Bogdanova N, Budde U, Manner D, et al. Long-term secondary prophylaxis in children , adolescents and young adults with von Willebrand disease. *Blood Coagulation, Fibrinolysis Cell Haemost.* 2011;597–604.
18. Danmarks Bløderforening. Telemedicin i bløderforening [internet]. [citeret 7. marts 2019]. Tilgængelig fra: <https://www.bloderforeningen.dk/telemedicin>

12 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.
2100 København Ø
+ 45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk

Sekretariatets arbejdsgruppe:
Dorte Glintborg (projekt- og metodeansvarlig)
Mette Hollensted (projektdeltager)
Anne Sofie Gram (projektdeltager)
Ilse Linde (fagudvalgs koordinator)
Jan Odgaard-Jensen (biostatistiker)
Diana Odrobináková (biostatistiker)
Bettina Fabricius Christensen (informationsspecialist)
Kirsten Holdt Henningsen (teamleder)

13 Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	24. april 2019	Godkendt af Medicinrådet.

14 Bilag 1: Søgeprotokol – kliniske spørgsmål

Retningslinjer

Der blev foretaget en samlet søgning for alle fire kliniske spørgsmål efter retningslinjer på engelsk eller skandinavisk.

Der blev identificeret én retningslinje, som var relevant for fagudvalgets kliniske spørgsmål, og som medtager studier publiceret fra 1985 til 2010 [4]. Ved gennemgang af retningslinjen blev det vurderet, at indholdet havde karakter af et systematisk review, og den blev derfor uafhængigt af to personer kvalitetsvurderet ved brug af AMSTAR-værktøjet. Rapporten scores som ”*high overall confidence*”. Fagudvalget fandt derfor, at litteratursøgningen var dækkende og kunne anvendes til at inkludere studier publiceret frem til 2010. Da retningslinjen kun var gældende frem til 2010, blev der desuden søgt efter nyere primærartikler til besvarelse af de kliniske spørgsmål.

Primære artikler

Litteratursøgningen blev foretaget for perioden 1. januar 2010 til 27. november 2018 i følgende databaser:

- MEDLINE via Ovid (inkl. Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations)
- Embase via Ovid
- CENTRAL via Cochrane Library

Primære artikler identificeret i søgningen blev screenet ved følgende kriterier:

Inklusionskriterier:

- Alle prospektive studier (inkl. fase 2-studier) af de, i protokollen definerede, populationer (patienter med von Willebrand sygdom) og interventioner (Veyvondi, Haemate, Willfact og Wilnativ), og som rapporterer mindst ét af de valgte effektmål (se protokollen)
- Metaanalyser og systematiske reviews
- Engelsk, dansk, norsk og svensk sprog

Eksklusionskriterier:

- Artikel/studietype:
 - Retrospektive studier
 - Konferenceabstracts
 - Ikke-engelsk-/ikke-skandinavisksprogede artikler
 - Irrelevante studietyper:
 - Oversigtsartikler

- Reviews (ikke-systematiske)
- Journal articles
- Expert opinions
- Comments, letters etc.
- Population:
 - Fx patienter med hæmofili A eller raske forsøgspersoner
- Intervention:
 - Andre vWf-præparater end specificeret i protokollen
- Outcome:
 - Andre effektmål end prædefineret i protokollen
 - To personer fra Medicinrådets sekretariat screenede uafhængigt af hinanden artikler på titel-abstract niveau. Uenighed om inklusion blev afklaret ved konsensus. Ved tvivlsspørgsmål blev artiklen screenet på fuldtekstniveau. Hver artikel blev læst på fuldtekstniveau af et medlem af fagudvalget og en person fra Medicinrådets sekretariat. Tvivlsspørgsmål blev besluttet af tredjepart. Hvis der var data fra samme studie i flere publikationer, blev kun den nyeste publikation medtaget.
 - Lægemedelfirmaer, med tilladelse til at markedsføre de beskrevne interventioner i Danmark, blev inviteret til at indsende relevant litteratur. Den indsendte litteratur blev screenet efter samme kriterier som artikler identificeret i litteratursøgningen.

Søgestreng:

Medline via Ovid

- 1 exp von Willebrand Diseases/ (5454)
- 2 vwd.ti,ab,kf. (2017)
- 3 ((von willebrand or von willebrands) adj disease?).ti,ab,kf. (4715)
- 4 (angioh*emophilia or vascular h*emophilia or pseudoh*emophilia).ti,ab,kf. (111)
- 5 or/1-4 (6717)
- 6 von Willebrand Factor/ and Recombinant Proteins/ (538)
- 7 ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) adj4 recombinant).ti,ab,kf. (373)
- 8 (rvwf or r-vwf).ti,ab,kf. (92)
- 9 (vonicog alfa or bax 111 or bax111 or shp-677 or shp677 or veyvondi* or vonvendi*).ti,ab,kf,nm.(4)
- 10 von Willebrand Factor/tu (336)
- 11 von Willebrand Factor/ and Drug Combinations/ and Factor VIII/ (81)

- 12 factor VIII, von Willebrand factor drug combination.nm. (57)
- 13 factor VIII-von Willebrand factor concentrate 8Y.nm. (6)
- 14 ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) adj4 (exogenous or preparation? or concentrate? or product?)).ti,ab,kf. (665)
- 15 ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) and factor concentrate?).ti. or ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) and factor concentrate?).ab. (160)
- 16 (haemate* or alphanate* or humate-p or (humate adj p) or octanate* or voncento* or optivate?? or wilnativ* or wilate* or eqwilate* or willfact* or willefact* or wilfactin* or vWF SD-35-DH).ti,ab,kf,nm. (1175)
- 17 or/6-16 (2544)
- 18 5 and 17 (751)
- 19 exp Animals/ not Humans/ (4518028)
- 20 (Comment or Letter or Editorial).pt. (1674670)
- 21 case.ti. or Case Reports.pt. (2196137)
- 22 or/19-21 (8076997)
- 23 18 not 22 (559)
- 24 limit 23 to (english or danish or swedish or norwegian) (543)
- 25 (meta analys* or metaanalys*).ti,ab,kf. (136992)
- 26 Meta-Analysis as Topic/ or Network Meta-Analysis/ or Meta-Analysis.pt. (110077)
- 27 (systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasynthes*).ti. (94520)
- 28 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt. (66661)
- 29 (data adj2 extract*).ab. (48022)
- 30 (hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*).ab. (37277)
- 31 (cochrane database of systematic reviews or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. (14733)
- 32 or/25-31 (264995)
- 33 24 and 32 (4)
- 34 24 not 32 (539)
- 35 limit 34 to (adaptive clinical trial or clinical study or clinical trial, all or clinical trial, phase i or clinical trial, phase ii or clinical trial, phase iii or clinical trial, phase iv or clinical trial or comparative study or controlled clinical trial or multicenter study or observational study or pragmatic clinical trial or randomized controlled trial) (93)
- 36 (phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (97770)

- 37 trial.ti. (190518)
- 38 random*.ti,ab,kf. or Random Allocation/ (1065682)
- 39 placebo?.ti,ab,kf. or Placebos/ (213157)
- 40 ((clinical or controlled or randomi#ed or multi-cent* or multicent* or prospective or comparative or single-arm or intervention* or open label or longitudinal or crossover or cross over or case-control*) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (1685838)
- 41 Prospective Studies/ or Longitudinal Studies/ or Cross-Over Studies/ or Case-Control Studies/ or Cohort Studies/ (1034790)
- 42 ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (126948)
- 43 (observational adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (118506)
- 44 ((postmarketing or post-marketing) adj5 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab. (3797)
- 45 Product Surveillance, Postmarketing/ (6675)
- 46 or/35-45 (2937420)
- 47 34 and 46 (181)

Embase via Ovid

- 1 von Willebrand disease/ (9205)
- 2 vwd.ti,ab,kw. (3930)
- 3 ((von willebrand or von willebrands) adj disease?).ti,ab,kw. (7143)
- 4 (angioh*emophilia or vascular h*emophilia or pseudoh*emophilia).ti,ab,kw. (20)
- 5 or/1-4 (10432)
- 6 recombinant von Willebrand factor/ (180)
- 7 ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) adj4 recombinant).ti,ab,kw. (692)
- 8 (rvwf or r-vwf).ti,ab,kw. (218)
- 9 (vonicog alfa or bax 111 or bax111 or shp-677 or shp677 or veyvondi* or vonvendi*).ti,ab,kw,tn. (31)
- 10 von Willebrand factor/dt (411)
- 11 factor VIII, von Willebrand factor drug combination.dq. (1)
- 12 blood clotting factor 8 plus von Willebrand factor/ (362)
- 13 ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) adj4 (exogenous or preparation? or concentrate? or product?)).ti,ab,kw. (1324)
- 14 ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) and factor concentrate?).ti. or ((von willebrand factor or von willebrands factor or vwf) and factor concentrate?).ab. (279)

- 15 (haemate* or alphanate* or humate-p or (humate adj p) or octanate* or voncento* or optivate??? or wilnativ* or wilate* or eqwilate* or willfact* or willefact* or wilfactin* or vWF SD-35-DH).ti,ab,kw,tn. (2104)
- 16 or/6-15 (4022)
- 17 5 and 16 (1601)
- 18 exp animal/ not human/ (4487173)
- 19 (Abstract Report or Conference Abstract or Note or Conference Paper or Patent or Conference Review or Reports or Books or Editorial or Book Review or Chapter or Short Survey or Letter).pt. or conference abstract.st. (6721056)
- 20 case.ti. or case report/ or case study/ (2537103)
- 21 or/18-20 (12739075)
- 22 17 not 21 (660)
- 23 limit 22 to (english or danish or swedish or norwegian) (630)
- 24 (systematic review or systematic overview or (cochrane adj3 review) or systematic literature review or drug class review or meta-synthes* or metasyntes* or meta-analys* or metaanaly*).ti. (180133)
- 25 (systematic adj (review\$1 or overview\$1)).ab. and review.pt. (51523)
- 26 systematic review/ or meta-analysis/ or network meta-analysis/ or "meta analysis (topic)"/ (302868)
- 27 (data adj2 extract*).ab. (66243)
- 28 (hand-search* or ((manual* or systematic*) adj2 search*).ab. (45783)
- 29 (cochrane database of systematic reviews or "jbi database of systematic reviews and implementation reports").jn. (14250)
- 30 or/24-29 (391570)
- 31 23 and 30 (8)
- 32 23 not 30 (622)
- 33 exp clinical trial/ or exp randomized controlled trial/ or controlled clinical trial/ or clinical study/ or major clinical study/ or controlled study/ or intervention study/ or comparative study/ or observational study/ (9287357)
- 34 (phase adj ("1" or I or one or "2" or II or two or "3" or III or three or "4" or IV or four) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (182644)
- 35 clinical article/ (2025007)
- 36 trial.ti. (257315)
- 37 random*.ti,ab,kw. or randomization/ (1381816)
- 38 factorial design/ (4509)
- 39 placebo?.ti,ab,kw. or placebo/ (421497)

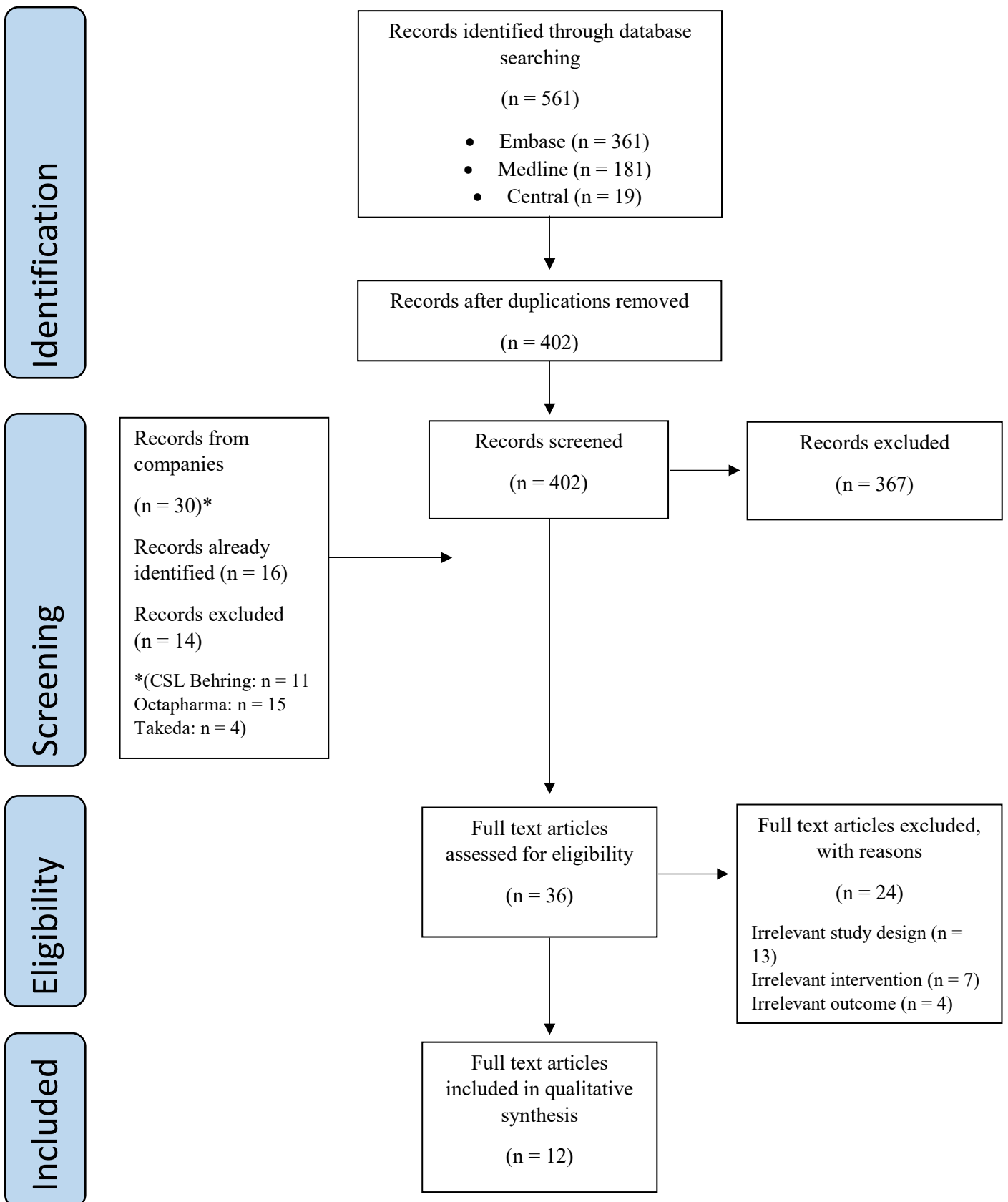
- 40 ((clinical or controlled or randomi#ed or multi-cent* or multicent* or prospective or comparative or single-arm or intervention* or open label or longitudinal or crossover or cross over or case-control*) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (2340537)
- 41 ((single or doubl* or triple) adj (mask* or blind*) adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (172226)
- 42 (observational adj5 (trial? or stud\$3)).ti,ab. (187954)
- 43 ((postmarketing or post-marketing) adj5 (trial? or stud\$3 or surveillance)).ti,ab. (6194)
- 44 exp postmarketing surveillance/ (34323)
- 45 or/33-44 (11587571)
- 46 32 and 45 (353)
- 47 31 or 46 (361)

CENTRAL via Cochrane Library/Wiley

- 1 [mh "von Willebrand Diseases"] (38)
- 2 vwd:ti,ab,kw (58)
- 3 ((von willebrand or von willebrands) next disease?):ti,ab,kw (39)
- 4 (angioh*emophilia or vascular h*emophilia or pseudoh*emophilia):ti,ab,kw (13)
- 5 #1 or #2 or #3 or #4 (91)
- 6 [mh "von Willebrand Factor"] and [mh "Recombinant Proteins"] (8)
- 7 (("von willebrand factor" or "von willebrands factor" or "von willebrand's factor" or vwf) near/3 recombinant):ti,ab,kw (12)
- 8 (rvwf or r-vwf):ti,ab,kw (7)
- 9 ("vonicog alfa" or "bax 111" or bax111 or shp-677 or shp677 or veyvondi* or vonvendi*):ti,ab,kw (3)
- 10 MeSH descriptor: [von Willebrand Factor] explode all trees and with qualifier(s): [therapeutic use - TU] (9)
- 11 [mh "von Willebrand Factor"] and [mh "Drug Combinations"] and [mh "Factor VIII"] (4)
- 12 factor VIII, von Willebrand factor drug combination (22)
- 13 factor VIII-von Willebrand factor concentrate 8Y (0)
- 14 (("von willebrand factor" or "von willebrands factor" or vwf) near/3 (exogenous or preparation? or concentrate? or product?):ti,ab,kw (25)
- 15 (("von willebrand factor" or "von willebrands factor" or vwf) and factor next concentrate):ti or (("von willebrand factor" or "von willebrands factor" or vwf) and factor next concentrate?):ab (8)
- 16 (haemate* or alphanate* or humate-p or (humate next p) or octanate* or voncento* or optivate?? or wilnativ* or wilate* or eqwilate* or willfact* or willefact* or wilfactin* or "vWF SD-35-DH"):ti,ab,kw (66)

- 17 #6 or #7 or #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #16 (130)
- 18 #5 and #17 (36)
- 19 conference abstract:pt or nct*:au (246464)
- 20 #18 not #19 in Trials (19)

15 Bilag 2: Flowdiagram for litteraturudvælgelse



Inkluderede studier

Reference	Inkluderet for klinisk spørgsmål nr. (2, 3 eller 4)
Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FWG, Obermann-Slupetzky O, Chapman M, Fritsch S, Pavlova BG, Presch I, Ewenstein B (2015). Haemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. <i>Blood</i> . Oct 22;126(17):2038-46. doi: 10.1182/blood-2015-02-629873. Epub 2015 Aug 3	2
Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, Cid AR, Yee TT, Kavakli K, Castaman G, Sytkowski A (2019). A Phase 3 Study of Recombinant von Willebrand Factor in Patients with Severe von Willebrand Disease Who Are Undergoing Elective Surgery. <i>J Thromb Haemost</i> . Jan;17(1):52-62. doi: 10.1111/jth.14313. Epub 2018 Dec 20.	3
Borel-Derlon A, Federici AB, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee CA, Scharrer I, Rothschild C, Berntorp E, Henriot C, Tellier Z, Bridey F, Mannucci PM (2007). Treatment of severe von Willebrand disease with a high-purity von Willebrand factor concentrate (Wilfactin): a prospective study of 50 patients. <i>J Thromb Haemost</i> . Jun;5(6):1115-24.	2, 4
Berntorp E, Windyga J; European Wilate Study Group (2009). Treatment and prevention of acute bleedings in von Willebrand disease--efficacy and safety of Wilate, a new generation von Willebrand factor/factor VIII concentrate. <i>Haemophilia</i> . Jan;15(1):122-30. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01901.x.	2
Srivastava A, Serban M, Werner S, Schwartz BA, Kessler CM; Wonders Study Investigators (2017). Efficacy and safety of a VWF/FVIII concentrate (Wilate®) in inherited von Willebrand disease patients undergoing surgical procedures. <i>Haemophilia</i> . Mar;23(2):264-272. doi: 10.1111/hae.13106. Epub 2016 Dec 27.	3
Gill JC, Ewenstein BM, Thompson AR, Mueller-Velten G, Schwartz BA, Humate-P Study Group (2003). Successful treatment of urgent bleeding in von Willebrand disease with factor VIII/VWF concentrate (Humate-P): use of the ristocetin cofactor assay (VWF:RCo) to measure potency and to guide therapy. <i>Haemophilia</i> . Nov;9(6):688-95.	2
Gill JC, Shapiro A, Valentino LA, Bernstein J, Friedman C, Nichols WL, Manco-Johnson M (2011). von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Humate-P) for management of elective surgery in adults and children with von Willebrand disease. <i>Haemophilia</i> . Nov;17(6):895-905. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02534.x. Epub 2011 Apr 27.	3
Windyga J, von Depka-Prondzinski M; European Wilate® Study Group (2011). 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. <i>Thromb Haemost</i> . Jun;105(6):1072-9. doi: 10.1160/TH10-10-0631. Epub 2011 Mar 24.	3
Lethagen S, Kyrle PA, Castaman G, Haertel S, Mannucci PM; Haemate P Surgical Study Group (2007). von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Haemate P) dosing based on pharmacokinetics: a prospective multicentre trial in elective surgery. <i>J Thromb Haemost</i> . Jul;5(7):1420-30. Epub 2007 Apr 16.	3
Castaman G, Coppola A, Zanon E, Boeri E, Musso M, Siragusa S, Federici AB, Mancuso G, Barillari G, Biasoli C, Feola G, Franchini M, Moratelli S, Gamba G, Schinco P, Valdrè L, Dragani A, Mazzucconi G, Tagliaferri A, Morfini M (2013). Efficacy and safety during formulation switch of a pasteurized VWF/FVIII concentrate: results from an Italian prospective observational study in patients with	2, 4

von Willebrand disease. Haemophilia. Jan;19(1):82-8. doi: 10.1111/hae.12005. Epub 2012 Sep 7.	
Nowak-Göttl U1, Krümpel A, Russo A, Jansen M (2013). Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age - results of a prospective multicentre clinical study including recovery information. Haemophilia. Nov;19(6):887-92. doi: 10.1111/hae.12237. Epub 2013 Aug 6.	2, 3
Halimeh S, Krümpel A, Rott H, Bogdanova N, Budde U, Manner D, Faeser B, Mesters R, Nowak-Göttl U (2011). Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease. Results of a cohort study. Thromb Haemost. Apr;105(4):597-604. doi: 10.1160/TH10-09-0616. Epub 2011 Feb 8.	4

Ekskluderede studier

Reference	Årsag til eksklusion
Berntorp E1, Nilsson IM (1989). Use of a high-purity factor VIII concentrate (Hemate P) in von Willebrand's disease. Vox Sang. 56(4):212-7.	<i>Outcome ikke relevant</i> Der foreligger ikke data for de præspecificerede effektmål.
Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (1995). Hemophilia and von Willebrand's disease: 1. Diagnosis, comprehensive care and assessment. CMAJ. Jul 1;153(1):19-25.	<i>Intervention ikke relevant</i> Guideline vedrørende von Willbrand sygdom.
Dobrkovska A, Krzensk U, Chediak JR (1998). Pharmacokinetics, efficacy and safety of Humate-P in von Willebrand disease. Haemophilia. 4 Suppl 3:33-9.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Retrospektivt studie.
Lillicrap D, Poon MC, Walker I, Xie F, Schwartz BA, Association of Hemophilia Clinic Directors of Canada (2002). Efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate, haemate-P/humate-P: ristocetin cofactor unit dosing in patients with von Willebrand disease. Thromb Haemost. Feb;87(2):224-30.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Retrospektivt studie.
Mannucci PM, Chediak J, Hanna W, Byrnes J, Ledford M, Ewenstein BM, Retzios AD, Kapelan BA, Schwartz RS, Kessler C, Alphanate Study Group (2002). Treatment of von Willebrand disease with a high-purity factor VIII/von Willebrand factor concentrate: a prospective, multicenter study. Blood. Jan 15;99(2):450-6.	<i>Intervention ikke relevant</i> Omhandler brug af Alphanate, hvilket ikke er relevant.
Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lippi G, Manzato F, Bertuzzo D, Gandini G (2003). Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand's factor concentrate (Haemate-P) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. Haematologica. Nov;88(11):1279-83.	<i>Outcomes ikke relevant</i> Der foreligger ikke data for de præspecificerede effektmål.
United Kingdom Haemophilia Centre Doctors' Organisation (2003). Guidelines on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. Haemophilia. Jan;9(1):1-23.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Det er en ældre guideline.
Thompson AR1, Gill JC, Ewenstein BM, Mueller-Velten G, Schwartz BA; Humate-P Study Group (2004). Successful treatment for patients with von Willebrand disease undergoing urgent surgery using factor VIII/VWF concentrate (Humate-P). Haemophilia. Jan;10(1):42-51.	<i>Outcomes ikke relevant</i> Data er rapporteret samlet for alle kirurgiske indgreb, og der foreligger dermed ikke data for de præspecificerede effektmål for større kirurgiske indgreb.

Berntorp E, Petrini P (2005). Long-term prophylaxis in von Willebrand disease. <i>Blood Coagul Fibrinolysis</i> . Apr;16 Suppl 1:S23-6.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Det er en ældre oversigtsartikel.
Berntorp E, Abshire T, vWD PN Steering Committee (2006). The von Willebrand disease prophylaxis network (vWD PN): exploring a treatment concept. <i>Thromb Res</i> .118 Suppl 1:S19-22. Epub 2006 Mar 20.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Det er en ældre oversigtsartikel.
Federici AB, Castaman G, Franchini M, Morfini M, Zanon E, Coppola A, Tagliaferri A, Boeri E, Mazzucconi MG, Rossetti G, Mannucci PM (2007). Clinical use of Haemate P in inherited von Willebrand's disease: a cohort study on 100 Italian patients. <i>Haematologica</i> . Jul;92(7):944-51.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Retrospektivt studie.
Shortt J, Dunkley S, Rickard K, Baker R, Street A (2007). Efficacy and safety of a high purity, double virus inactivated factor VIII/von Willebrand factor concentrate (Biostate) in patients with von Willebrand disorder requiring invasive or surgical procedures. <i>Haemophilia</i> . Mar;13(2):144-8.	<i>Intervention ikke relevant</i> Omhandler brug af Biostate, hvilket ikke er relevant.
Keeling D, Tait C, Makris M (2008). Guideline on the selection and use of therapeutic products to treat haemophilia and other hereditary bleeding disorders. A United Kingdom Haemophilia Center Doctors' Organisation (UKHCDO) guideline approved by the British Committee for Standards in Haematology. <i>Haemophilia</i> . Jul;14(4):671-84. doi: 10.1111/j.1365-2516.2008.01695.x. Epub Apr 4.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Det er en guideline.
Rivard GE, Aledort L, Alphanate Surgical Investigators (2008). Efficacy of factor VIII/von Willebrand factor concentrate Alphanate in preventing excessive bleeding during surgery in subjects with von Willebrand disease. <i>Haemophilia</i> . Mar;14(2):271-5. doi: 10.1111/j.1365-2516.2007.01616.x. Epub Jan 8.	<i>Intervention ikke relevant</i> Omhandler brug af Alphanate, hvilket ikke er relevant.
Dunkley S, Baker RI, Pidcock M, Price J, Seldon M, Smith M, Street A, Maher D, Barrese G, Stone C, Lloyd J (2010). Clinical efficacy and safety of the factor VIII/von Willebrand factor concentrate BIOSTATE in patients with von Willebrand's disease: a prospective multi-centre study. <i>Haemophilia</i> . Jul 1;16(4):615-24. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02206.x. Epub Mar 16.	<i>Intervention ikke relevant</i> Omhandler brug af Biostate, hvilket ikke er relevant.
Federici AB, Barillari G, Zanon E, Mazzucconi MG, Musso R, Targhetta R, Mannucci PM (2010). Efficacy and safety of highly purified, doubly virus-inactivated VWF/FVIII concentrates in inherited von Willebrand's disease: results of an Italian cohort study on 120 patients characterized by bleeding severity score. <i>Haemophilia</i> . Jan;16(1):101-10. doi: 10.1111/j.1365-2516.2009.02088.x. Epub 2009 Oct 6.	<i>Intervention ikke relevant</i> Omhandler brug af Alphanate, hvilket ikke er relevant.
Berntorp E, Astermark J, Baghaei F, Bergqvist D, Holmström M, Ljungberg B, Norlund A, Palmblad J, Petrini P, Stigendal L, Säwe J. (2011). Treatment of haemophilia A and B and von Willebrand's disease: summary and conclusions of a systematic review as part of a Swedish health-technology assessment. <i>Haemophilia</i> . Mar;18(2):158-65. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02723.x. Epub 2011 Dec 12.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Det er et review.
Howman R, Barnes C, Curtin J, Price J, Robertson J, Russell S, Seldon M, Suppiah R, Teague L, Barrese G (2011). The clinical efficacy and safety of the FVIII/VWF concentrate, BIOSTATE®, in children with von Willebrand disorder: a multi-centre retrospective	<i>Intervention ikke relevant</i> Omhandler brug af Biostate, hvilket ikke er relevant.

review. Haemophilia. May;17(3):463-9. doi: 10.1111/j.1365-2516.2010.02445.x. Epub 2010 Dec 1.	
Franchini M, Makris M, Santagostino E, Coppola A, Mannucci PM (2012). Non-thrombotic-, non-inhibitor-associated adverse reactions to coagulation factor concentrates for treatment of patients with hemophilia and von Willebrand's disease: a systematic review of prospective studies. Haemophilia. May;18(3):e164-72. doi: 10.1111/j.1365-2516.2011.02745.x. Epub 2012 Jan 18.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Det er et review.
Batty P, Chen YH, Bowles L, Hart DP, Platton S, Pasi KJ (2014). Safety and efficacy of a von Willebrand factor/factor VIII concentrate (Wilate®): a single centre experience. Haemophilia. Nov;20(6):846-53. doi: 10.1111/hae.12496. Epub 2014 Aug 7.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Retrospektivt studie.
Khair K, Batty P, Riat R, Bowles L, Burgess C, Chen YH, Hart D, Platton S, Pasi J, Liesner R (2015). Wilate use in 47 children with von Willebrand disease: the North London paediatric haemophilia network experience. Haemophilia. Jan;21(1):e44-50. doi: 10.1111/hae.12497. Epub 2014 Aug 12.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Retrospektivt studie.
Miesbach W, Krekeler S, Wolf Z, Seifried E (2015). Clinical use of Haemate® P in von Willebrand disease: a 25-year retrospective observational study. Thromb Res. Mar;135(3):479-84. doi: 10.1016/j.thromres.2014.12.017. Epub 2014 Dec 27.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Retrospektivt studie.
Kouides P, Wawra-Hehenberger K2, Sajan A3, Mead H3, Simon T (2017). Safety of a pasteurized plasma-derived Factor VIII and von Willebrand factor concentrate: analysis of 33 years of pharmacovigilance data. Transfusion. Oct;57(10):2390-2403. doi: 10.1111/trf.14241. Epub 2017 Jul 10.	<i>Studiedesign ikke relevant</i> Rapporterer postmarket pharmacovigilance data.
Lissitchkov TJ, Buevich E, Kuliczkowski K, Stasyshyn O, Cerqueira MH, Klukowska A, Joch C, Seifert W (2017). Pharmacokinetics, efficacy, and safety of a plasma-derived VWF/FVIII concentrate (VONCENTO) for on-demand and prophylactic treatment in patients with von Willebrand disease (SWIFT-VWD study). Blood Coagul Fibrinolysis. Mar;28(2):152-162. doi: 10.1097/MBC.0000000000000568.	<i>Intervention ikke relevant</i> Omhandler brug af Voncento, hvilket ikke er relevant.

16 Bilag 3: Studiekarakteristika

Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demandbehandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og med lavt FVIII-niveau (< 30 % FVIII)?

Studiekarakteristika

Gill et al., 2015 [5]: Et ukontrolleret fase 3-studie, hvor 31 patienter blev allokeret til seks måneders on-demandbehandling, 22 af patienterne 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 ift. FVIII (vWf:RCo/FVIII:C). Det vigtigste primære endepunkt var andelen af 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, samt antal tilfælde af udvikling af inhibitor (heriblandt mod vWf og/eller FVIII), tromboemboliske hændelser samt uønskede hændelser.

Gill et al., 2003 [9]: 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 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 gennemsnitlig ratio vWf:RCo til FVIII:C aktivitet var 2,5:1 ved behandling med Humate-p. 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 [7]: Berntorp et al rapporterer data fra fire prospektive, ukontrollerede, ikke-randomiserede multicenter fase 2/3-studier, der havde til formål at evaluere effekten og sikkerhedsprofilen ved behandling med Wilate (Wilnativ), som 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 IE/kg. Faktisk dosis og behandlingstid var dog afhængigt af den enkeltes 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.

Borel-Derlon et al., 2007 [6] rapporterer to separate studier (kaldet hhv. Fransk 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 formål at undersøge effekten og sikkerhedsprofilen 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 cross-over 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 blødninger 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 hæmostatisk effekt.

Castaman et al., 2013 [10]: Et prospektivt, observationelt open-label-studie, som blev foretaget på tværs af 20 hæmofilcentre 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, som sekundær profylakse og til forebyggelse og behandling ifm. kirurgi. Ca. 90 % af de patienter, som i studiet modtog profylaktisk behandling, modtog et tillæg af FVIII 20 IE/kg 2 eller 3 gange ugentligt. Af de 75 patienter, som var i on-demandbehandling, modtog 26 samtidig profylaktisk behandling. Primære endepunkter inkluderede hæmostatisk effekt samt uønskede hændelser.

Nowak-Göttl et al., 2013 [8]: Et prospektivt, open-label, ukontrolleret multicenter fase 2-studie, som havde til formål at undersøge den kliniske effekt samt sikkerhedsprofilen ved behandling med Wilate (Wilnativ). Behandling med Wilnativ blev givet både som on-demandbehandling og til forebyggelse og behandling af blødning ifm. kirurgi. Endepunkter inkluderede hæmostatisk effekt (vurderet ved en 4-trinsskala) samt uønskede hændelser.

Tabel 21 viser studiekarakteristika for de relevante studier.

Table 21: Studiekarakteristika for studier anvendt til at vurdere on-demandbehandling

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ	Wilnativ	Willfact
Reference	Gill et al., 2015 [5]	Gill et al., 2003 [9]	Castaman et al., 2013 [10]	Berntorp et al., 2009 [7]	Nowak-Göttl et al., 2013 [8]	Borel-Derlon et al., 2007 [6]
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	Prospektivt, open-label, ukontrolleret multicenter fase 2-studie	Fransk studie: ikke-randomiseret farmakokinetisk studie. Europæisk studie: randomiseret, open-label, farmakokinetisk cross-over studie
Varighed af on-demandbehandling	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	12 mdr.	Median: 21 (range, 1-42) ^c
Administration af vWf						
Initialdosis (IE/kg vWf:RCo)	Mindre blødninger: 40-60 Større blødninger: op til 80	60-80 (27-26 IE FVIII:C/kg)	40-80 (20-40 IE FVIII:C /kg ^y)	20-50 (både vWf:RCo og FVIII:C)	20-50 dagligt eller hver anden dag ^y	Fransk studie: 50 Europæisk studie: 60
Vedligeholdelsesdosis (IE/kg vWf:RCo)	Ved større blødninger: Veyvondi blev administreret hver 8.-12. time i 3 dage (op til 7 dage hvis nødvendigt) for at bibeholde dalværdi på vWf:RCo 50 IU/dL.	40-60 (18-27 IE FVIII:C)/kg	40-80 (20-40 IE FVIII:C /kg ^y)	20-50 (både vWf:RCo og FVIII:C)	20-50 dagligt eller hver anden dag ^y	To daglige infusioner på 30-50 IE/kg (fransk studie) og 60 IE/kg i løbet af de første 48 timer (europæisk studie)
Median dosis i studiet (IE/kg vWf:RCo)	46,5	67 - efterfølgende 74	IA	29	Range: 19,6-87,5 ^u	41,8 Range: 14,2-74,5
Samtidig administration af FVIII						
Initialdosis (IE/kg FVIII:C)	Ja [*]	Nej [#]	IA	Nej	Nej, undtagen i nødstilfælde ^x	Ja, til type 3 patienter ^φ

Vedligeholdelsesdosis (IE/kg FVIII:C)	Nej, hvis klinisk forsvarligt [§]	Nej [#]	IA	Nej	Nej, undtagen i nødstilfælde [×]	Nej
Median dosis (IE/kg FVIII:C)	33,6	IA	IA	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 ved 95 % af alle blødninger. #Patienter, hvis FVIII:C-niveauer var for lave ift. klinisk praksis og dermed skulle have øget mængde FVIII, modtog en øget dosis af lægemidlet (Humate P). °Den mediane behandlingslængde er angivet for alle behandlingsarme. φSamlet blev der givet tillæg af FVIII i ca. 50 % af alle blødninger. ΨDet angives ikke, om der er tale om initial eller vedligeholdelsesdosis. ×Andre vWf/FVIII-præparater end Wilnativ blev udelukkende givet i nødstilfælde. #Median dosis er opgjort ift. type og alvorlighed af blødningerne. IA, ikke angivet.

Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater ved forebyggelse og behandling af blødning i forbindelse med større kirurgiske indgreb?

Studiekarakteristika

Peyvandi et al., 2018 [12]: Et ukontrolleret fase 3-studie, der havde til formål at evaluere den hæmostatiske effekt og bivirkningsprofil ved behandling af vonicog alfa 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 vha. en 4-trinsskala), mens sekundære endemål inkluderede udvikling af inhibitor og tromboemboliske hændelser.

Gill et al., 2011 [13]: 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. Studiet primære endemål var hæmostatisk effekt (vurderet vha. en 4-trinsskala), anslået blodtab, antal infusioner og tromboemboliske hændelser.

Lethagen et al., 2007 [14] : Et prospektivt, open-label, multicenter-studie, 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, og post-operativ dosis blev givet ved investigators diskretion. Studiets primære endemål er ikke angivet, men publikationen rapporterer bl.a. hæmostatisk effekt (vurderet vha. en 4-trinsskala).

Srivastava et al. 2017 [15]: Et prospektivt open-label, multicenter fase 3-studie, der havde til formål at evaluere effekten og bivirkningsprofilen ved behandling med Wilate (Wilnativ) ved kirurgiske indgreb. Primære endemål inkluderede hæmostatisk effekt (vha. en 4-trinsskala), mens sekundære endemål inkluderede intra-operativ og post-operativ hæmostatisk effekt samt udvikling af inhibitor og SAEs).

Windyga et al., 2011 [16] rapporterer data fra fire prospektive open-label, ukontrollerede, ikke-randomiserede multicenter fase 2/3-studier, der havde til formål at evaluere effekten og bivirkningsprofilen ved behandling med Wilnativ til forebyggelse og behandling af blødning ifm. kirurgiske indgreb. Primære endemål inkluderer hæmostatisk effekt (vha. en 4-trinsskala) og uønskede hændelser.

Nowak-Göttl et al., 2013 [8]: Se studiekarakteristika under klinisk spørgsmål 2.

Studiekarakteristika for de studier, der er anvendt til at vurdere forebyggelse af blødning i forbindelse med større kirurgiske indgreb, fremgår af tabel 22:

Tabel 22: Studiekarakteristika for de studier der anvendt til at vurdere forebyggelse af blødning i forbindelse med større kirurgiske indgreb.

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ	Wilnativ	Wilnativ
	Peyvandi et al., 2018 [12]	Gill et al., 2011 [13]	Lethagen et al., 2007 [14]	Srivastava et al., 2017 [15]	Windyga et al., 2011 [16]	Nowak-Göttl et al., 2013 [8]
NCT-nummer	NCT02283268	NCT00168090	IA	NCT01365546	IA	IA
Design	Prospektivt fase 3, open-label, ukontrolleret, ikke-randomiseret studie	Prospektivt fase 4, open-label, multinationalt studie	Prospektivt openlabel, multicenter kohortestudie	Prospektivt fase 3, open-label, multinationalt, multicenterstudie	Pooled data fra fire prospektive fase 2/3, open-label, ikke-kontrollerede, ikke-randomiserede multicenterstudie	Prospektivt, open-label, ikke-randomiseret multicenter fase 2-studie
Definition af større kirurgiske indgreb	<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, 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>	IA
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	Umiddelbart efter afslutning af det kirurgiske indgreb og postoperativt, dvs. fra afslutning af indgrebet og indtil 24 timer efter sidste infusion af lægemidlet	Efter komplet heling efter det kirurgiske indgreb (ved investigators diskretion)	IA
Præoperativ dosis vWf forud	Alle patienter modtog en dosis 12-24 timer forud for indgrebet, og	Dosis var individuel og blev beregnet ud fra patientens	Dosis var individuel og blev beregnet ud fra patientens	Alle patienter modtog i in vivo recovery undersøgelsen 60 IE/kg	I ét af studierne blev dosis besluttet af den behandlende læge. I de	Wilnativ blev administreret som en bolus eller en

for indgrebet (IE/kg)	<p>en dosis 1-2 timer forud for indgrebet</p> <p>Gennemsnitlig præoperativ dosis 12-24 timer før indgreb var 49,3 IE/kg</p> <p>Gennemsnitlig loadingdosis 1-2 timer før indgreb var 37,6 IE/kg</p>	<p>farmakokinetiske værdier.</p> <p>Loadingdosis blev fastsat for at opnå plasma vWf:RCo niveau på 50–60 IE/dL for orale/mindre kirurgiske indgreb, og 80–100 IE/dL for større kirurgiske indgreb</p> <p>Gennemsnitlig dosis 61,2 IE/kg</p>	<p>farmakokinetiske værdier.</p> <p>Gennemsnitlig dosis 66,5 IE/kg.</p>	<p>Wilnativ til beregning af den optimale dosis til det kirurgiske indgreb</p> <p>Følgende anbefaling var aktuell for større kirurgiske indgreb: loadingdosis på 40–60 vWf:RCo IE/kg (Gennemsnitligt 54,7 IE/kg)</p>	<p>tre andre studier blev følgende anbefalinger fulgt for større kirurgiske indgreb: dosis givet dagligt eller hver anden dag med formål om at holde FVIII:C >50 IE/dl indtil heling efter indgreb</p> <p>Gennemsnitlig dosis: 49 IE/kg</p>	<p>kontinuerlig infusion præoperativt, intra- og/eller postoperativt ved investigators diskretion</p> <p>Behandling blev initieret 12-24 timer forud for indgrebet, gentaget ved initiering af indgrebet og derefter gentaget hver 12.-24. time indtil heling. Formålet var at opretholde vWf:RCo > 60 % og FVIII:C > 50 %</p> <p>Total median dosis per infusion: 32,9 IE/kg</p>
Dosis ved efterfølgende infusioner	Efterfølgende kumuleret dosis 214 IE/kg	<p>Efterfølgende dosis 47 IE/kg ved svær von Willebrand sygdom (35 IE/kg ved mild/moderat sygdom)</p> <p>Gange antal infusioner = 10</p>	<p>Efterfølgende kumuleret dosis 307 IE/kg</p> <p>Dag 0-2 46,1</p> <p>Dag 3-6 43,1</p> <p>Dag > 6 42,3</p>	Efterfølgende dosis 30,0 IE/kg	<p>Efterfølgende dosis 21IE/kg</p> <p>Gange antal infusioner = 10</p>	IA
Kumulativ dosis for hele indgrebet*	307 IE/kg	531,2 IE/kg	373,5 IE/kg	368,8 IE/kg	280 IE/kg	316,4 IE/kg (median)
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) (administreret til tre patienter)	IA	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).	IA
---	--	--	--	--	--	----

*Beregnet på baggrund af data opgjort i de enkelte studier. IA, ikke angivet.

Klinisk spørgsmål 4

Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater til profylaktisk behandling hos patienter med von Willebrand sygdom?

Studiekarakteristika

Borel-Derlon et al., 2007: I studiet angives det, at hvis nødvendigt, så blev en initialdosis FVIII givet umiddelbart efter administration af Willfact. Det er dog uklart, om FVIII blev administreret til patienter i profylaktisk behandling. Studiet rapporterer ikke selvstændige bivirkningsdata for profylakse. Se desuden studiekarakteristik beskrevet under Klinisk spørgsmål 2.

Halimeh et al., 2011: Prospektivt kohortestudie, der havde til formål at undersøge blødningsfrekvensen hos patienter med von Willebrand sygdom i profylaktisk behandling med Humate-P (Haemate) eller Wilnativ (Wilnativ). De fleste patienter blev doseret to gange om ugen, nogle tre gange og enkelte børn fire gange om ugen. Det fremgår ikke, hvordan en blødningsepisode blev vurderet eller hvem, der foretog vurderingen.

Castaman et al., 2013: Se studiekarakteristika under klinisk spørgsmål 2.

Karakteristika for de tre inkluderede studier fremgår i tabel 23.

Tabel 23: Studiekarakteristika for relevante studier vedrørende profylaktisk behandling.

	Willfact	Haemate og Wilnativ	Haemate
	Borel-Derlon et al., 2007 [6]	Halimeh et al., 2011 [17]	Castaman et al., 2013 [10]
Design	Fransk studie: ikke-randomiseret farmakokinetisk studie Europæisk studie: randomiseret, open-label, farmakokinetisk cross-over studie	Prospektivt kohortestudie	Prospektivt, observationelt open-label studie
Varighed af profylaktisk behandling	17 (3-25) mdr.	3 år (1-9)	2 år
Dosis, vWf:RCO/kg	46 IE/kg 2 gange ugentligt eller 39 IE/kg 3 gange ugentligt	40 [20-47] IE/kg 2-4 gange ugentligt	Anbefalet dosis var vWf:RCo, 40-80 IE/kg og FVIII:C, 20-40 IE/kg. Faktisk dosis for profylaktisk behandling er ikke angivet.
Samtidig administration af FVIII	Uklart [□]	Nej	90 % af patienter i profylaktisk behandling modtog 20 IE/kg FVIII 2-3 gange ugentligt.

□ Hvis nødvendigt blev en initialdosis FVIII givet umiddelbart efter administration af Willfact. Det er dog uklart, om FVIII blev administreret til patienter i profylaktisk behandling,

17 Bilag 4: Baselinekarakteristika

Klinisk spørgsmål 2

Er der klinisk betydende forskelle i hæmostatisk effekt mellem vWf-præparater ved on-demandbehandling af blødning hos patienter med von Willebrand sygdom og med lavt FVIII-niveau (< 30 % FVIII)?

Populationskarakteristika

Gill et al 2015 [5]: 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 \leq 3 IE/dL) eller svær von Willebrand sygdom med tidligere behandling med et vWf-præparat. Patienter måtte ikke være gravide op til studiestart og skulle anvende prævention undervejs i studiet. Eksklusionskriterier inkluderede andre blødningssygdomme, tidligere immunologiske eller kardiovaskulære sygdomme, tromboemboliske hændelser, udvikling af inhibitor mod vWf eller FVIII. 31 patienter blev allokeret til on-demandbehandling, men kun 22 af disse patienter oplevede blødninger.

Gill et al 2003 [9]: 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 [7]: Inklusionskriterier var alle typer von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin har været ineffektiv. I alt blev 44 patienter inkluderet. Eksklusionskriterier inkluderede: graviditet, amning, inhibitor mod vWf eller FVIII, overfølsomhed overfor plasmaderiverede vWf-præparater samt alvorlig sygdom, herunder i nyrer eller lever.

Borel-Derlon et al., 2007 [8]: For begge studiedelev var inklusionskriterierne arvelige former af von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin var ineffektivt samt tidligere behandling med pdvWf-præparater eller røde blodceller. Endvidere var der specifikke inklusionskriterier for de to studiedelev: Det franske studie: Patienter med vWf:RCo < 30 IE/dL eller FVIII < 30 IE/dL for type 2 N. Det Europæiske studie: Patienter med svær von Willebrand sygdom blev inkluderet, hvis de havde i) en klinisk blødningshistorik (> én 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 studiedelev blev patienter med udvikling af inhibitor mod vWf eller FVIII ekskluderet.

Castaman et al., 2013 [10]: Inklusionskriterier inkluderede alle typer von Willebrand sygdom, begge køn og alle aldre. Desuden skulle patienterne tidligere have modtaget behandling med Haemate.

Nowak-Göttl et al., 2013 [8]: Inklusionskriterier inkluderede alder < 6 år, alle typer von Willebrand sygdom hvor behandling med desmopressin var ineffektivt. Eksklusionskriterier inkluderede andre hæmatologiske sygdomme, kendt inhibitor mod vWf eller FVIII, behandling med andre blod-/plasma- eller blodderiverede præparater 5 dage forud for studiestart, overfølsomhed overfor plasma- eller blodderiverede præparater samt deltagelse i andre studier indtil 4 uger før studiestart.

I tabel 24 nedenfor ses baselinekarakteristika opgjort for de seks studier, der rapporterer data for on-demandbehandling.

Tabel 24: Populationskarakteristika for de studier, der er anvendt til vurdering af on-demandbehandling

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ	Wilnativ	Willfact
	Gill et al., 2015 [5]	Gill et al., 2003 [9]	Castaman et al., 2013 [10]	Berntorp et al., 2009 [7]	Nowak-Göttl et al., 2013 [8]	Borel-Derlon et al., 2007 [6]
Aldersafgrænsning	≥ 18 år ≥ 65	Patienter i alle aldre	Patienter i alle aldre	≥ 5 år	< 6 år	≥ 5 år
Antal patienter (n)	22	33	75*	44	11	26
von Willebrand sygdom type (n)						
1	-	9	29	8	5 [¶]	1
1 eller 2	-	-	-	-	1 [¶]	-
2A	1	4	5	6	1 [¶]	7
2B	-	4	14	4	2 [¶]	3
2M	-	-	1	-	-	-
2N	4	-	-	2	-	-
3	17 (77 %)	12 (36 %)	25 (33 %)	24 (55 %)	6 [¶] (6/15 = 40 %)	15 (58 %)
Ikke specificeret	-	4	-	-	-	-
Alder, år						
Median (range)	37 (18-64)*	31,0	41,0 [1-79]*	IA	3,3 (IA)*	37 (5-81)*
Gns (range)	IA	IA	IA	31,9 (5-73)	IA	IA
Vægt, kg						
Median (range)	73,0 (44,0-142,7)*	67,0	IA	IA	14,9 (IA)*	62 (24-102)*
Gns (range)	IA	IA	IA	62 (19-104)	IA	IA
Behandling forud for inklusion, n (%)						
On-demand						
Profylakse	27 (73,0)§	IA	101 (83,5 %)*	IA	IA	IA
Kombination af on-demand og profylakse	3 (8,1)§	IA	16 (13,2 %)*	IA	IA	IA
	7 (18,9)§	IA	IA	IA	IA	IA
Antal blødninger 12 mdr. forud for studie, median (range)	0,7 (0,0-6,0)#	IA	IA	IA	IA	IA

*Baseret på den fulde patientpopulation, som modtog vWf (n = 37 [5], n = 121 [10], n = 15 [8] og n = 50 [6]). **ud af de 75 patienter, som modtog on-demandbehandling, modtog de 26 samtidig profylaktisk behandling. [¶]von Willebrand sygdom type er anført i den fulde patientpopulation. [¶]Der blev registreret 68 blødninger i studiet, men kun 45 af disse krævede behandling. [¶]Antallet af patienter er opgjort samlet for on-demand og profylaktisk behandling. §Vurderet 24 måneder forud for inklusion. #n = 36. IA, ikke angivet.

Klinisk spørgsmål 3

Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater ved forebyggelse og behandling af blødning i forbindelse med større kirurgiske indgreb?

Populationskarakteristika

Peyvandi et al., 2018 [12]: 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.

Gill et al., 2011 [13]: Inklusionskriterier var von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin var ineffektiv samt påkrævet behandling med vWf og FVIII i forbindelse med kirurgi. Eksklusionskriterier var 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 samt graviditet > 20. svangerskabsuge.

Lethagen et al., 2007 [14]: Inklusionskriterier var diagnosticering af 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 blodplade von Willebrand type.

Srivastava et al. 2017 [15]: Inklusionskriterier var alder > 6 år, diagnose af von Willebrand sygdom samt påkrævet behandling med et vWf-præparat ifm. et større kirurgisk indgreb. Eksklusionskriterier inkluderede anden blødersygdom, kendt forekomst af inhibitor mod vWf eller FVIII, overfølsomhed overfor Wilnativ eller andre vWf-præparater, graviditet indtil 20. graviditetsuge.

Windyga et al., 2011 [16]: Inklusionskriterier var diagnosticering af von Willebrand sygdom, hvor behandling med desmopressin ikke havde været effektiv. 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.

Nowak-Göttl et al., 2013 [8]: Se populationskarakteristika under klinisk spørgsmål 2.

Populationskarakteristika for de relevante studier er beskrevet i tabel 25:

Tabel 25: Populationskarakteristika for studier anvendt til at vurdere forebyggelse og behandling af blødning ifm. større kirurgiske indgreb

	Veyvondi	Haemate	Haemate	Wilnativ	Wilnativ	Wilnativ
	Peyvandi et al., 2018 [12]	Gill et al., 2011 [13]	Lethagen et al., 2007 [14]	Strivastava et al., 2017 [15]	Windyga et al., 2011 [16]	Nowak-Göttl et al., 2013 [8]
Aldersafgrænsning	≥ 18 år	Alle aldre	> 5 år	≥ 6 år	Alle aldre	< 6 år
Patienter, totalt (n)	15	42	28	28	32	15
Patienter, der får foretaget større kirurgiske indgreb (n)	10	25	16	21	27	3
von Willebrand sygdom type (n)*						
1	3	17	10	7	4	5
1 eller 2	-	-	-	-	-	1
2	-	-	-	2	9	-
2A	2	2	10	-	-	1
2B	1	4	-	-	-	2
2M	1	6	1	-	-	-
2N	-	-	-	-	-	-
3	8	13	8	21	19	6
Ikke specificeret	-	-	-	-	-	-
Alder, år [median (range)]	40 (20-70)	21 (1-75)	NA (5-65+)	36,0 (12-74)#	50 (6-77)	3,3 (IA)*
Vægt, kg [median (range)]	73,5 (52-127,2)	IA	IA	63,7 (39-126)#	67 (28-104)	14,9 (IA)*
BMI [median (range)]	25,6 (17,1-38)	24,9 (13,3-63,6)	IA	26,6 (IA)	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)§	IA
FVIII:C, IE/dL [median (range)]	IA	39 (0,5-96)	36,0 (14,0-46,0)	43,0 (2-65)#	10 (2-125)§	IA
FVIII:C, mean (SD), IE/dL						
Alle von Willebrand sygdom typer	16,4 (19,9)	IA	2,4 (1,8-3,0)**	IA	IA	IA
Type 1	17 (4)		2,4 (1,8-2,6)**			
Type 2A	34,5 (23,3)		2,2 (1,7-3,2)**			
Type 2B	36		IA			
Type 2M	66		3,3 (3,3-3,3)**			
Type 3	3,0 (1,5)		2,3 (2,1-3,6)**			

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

Klinisk spørgsmål 4

Er der klinisk betydende forskelle mellem vWf-præparater til profylaktisk behandling hos patienter med von Willebrand sygdom?

Populationskarakteristika

Borel-Derlon et al., 2007: Kun 4 ud af 50 patienter modtog profylaktisk behandling, og alle 4 patienter havde von Willebrand sygdom type 3. Se desuden populationskarakteristik beskrevet under Klinisk spørgsmål 2.

Halimeh et al., 2011 [17]: Inklusionskriterier var patienter af kaukasisk etnicitet inden for alle aldersgrupper, som havde modtaget behandling for blødning ved hæmofilicentre i enten Duisburg eller Münster. Patienter skulle desuden være diagnosticeret med enten von Willebrand sygdom type 3, type 1 eller 2 med samtidig blødningsscore > 2 eller have haft tilbagevendende ledblødninger, gastrointestinale blødninger eller klinisk signifikante blødninger inden for 12 måneder af studiestart, hvilket havde ledt til jernmangel eller klinisk relevant anæmi. Eksklusionskriterier var andre blødersygdomme, livstruende sygdomme, kendt forekomst af inhibitor samt tilegnet von Willebrand sygdom. Patienter skulle forinden og i løbet af studiet anvende prævention. I alt blev 8 patienter behandlet med Haemate (en patient blev skiftet til Willfact), mens 24 patienter blev behandlet med Wilnativ. Baselinekarakteristika er ikke opgjort individuelt for de to vWf-præparater. Én patient (7 år; type 3) udviklede inhibitor mod ristocetin og faktor VIIIc efter en 10-dages behandling med Haemate. Forud for inhibitorudviklingen havde patienten haft 48 behandlingsdage.

Castaman et al., 2013: Se populationskarakteristika under klinisk spørgsmål 2.

Populationskarakteristika for de relevante studier er beskrevet i tabel 26:

Tabel 26: Populationskarakteristika for relevante studier vedrørende profylaktisk behandling.

	Willfact	Haemate og Wilnativ	Haemate
	Borel-Derlon et al., 2007 [6]	Halimeh et al., 2011	Castaman et al., 2013 [10]
Aldersafgrænsning	≥ 5 år	Patienter i alle aldre	Patienter i alle aldre
Patienter, totalt (n)	50	32 (Haemate: n = 8; Wilnativ: n = 24)	121
Patienter i profylaktisk behandling, n	4	32	31
von Willebrand sygdom type (n)			
1	-	4	56§
2	-	15	-
2A	-	-	8§
2B	-	-	22§
2M	-	-	1§
3	4 (100 %)	13 (41 %)	31 (26 %)§
Tidligere blødning	Spontan slimhinde- eller led- og muskelblødning	Blødningsscore > 2	Inden for de sidste 12 mdr.: 0-4 blødninger (n = 91) 5-19 blødninger (n = 20) 20 - ≥ 50 (n = 5) NA (n = 5)
Dosis, vWf:RCo IE/kg	Anbefalet dosis: 50-60 IE/kg 2-3 gange ugentligt	Anbefalet dosis er ikke angivet	Anbefalet dosis: 40-80 vWf:RCo IE/kg og 20-40 FVIII:C IE/kg

	Median dosis: 40IE/kg 2-3 gange ugentligt*	Median dosis: 40 [20–47] IE/kg 2-4 gange ugentligt	Faktisk dosis for profylaktisk behandling er ikke angivet
--	--	--	---

§Opgjort for den samlede population (n = 121). * I studiet angives det, at hvis nødvendigt, så blev en initialdosis FVIII givet umiddelbart efter administration af Willfact. Det er dog uklart, om FVIII blev administreret til patienter i profylaktisk behandling.

18 Bilag 5: Lægemiddel håndteringsmæssige overvejelser

Opbevaring

De patienter, der har det laveste forbrug, bør behandles med det vWf-præparat, der har længst holdbarhed for at minimere spild. Både Veyvondi, Haemate og Willfact har en holdbarhed på tre år ved stuetemperatur (defineret som hhv. 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). Da Wilnativ har kort holdbarhedstid ved stuetemperatur kan det være mere relevant for on-demand patienter med et højt forbrug.

Virusinaktiveringsmetoder

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

Wilnativ, Haemate og Willfact fremstilles af kryopræcipitat, som er deriveret fra humant plasma, og brugen af disse præparater medfører derfor en teoretisk smitterisiko, da man kun kan screene og inaktivere kendte patogener. Ved fremstilling af plasmaderiverede produkter anvender producenterne derfor restriktive donorkriterier og foretager en række virusinaktiverende trin.

Rekonstitutionssystem

Rekonstitutionssystemet for alle de fire undersøgte vWf-præparater er ens (Mix2vial). Fagudvalget vurderer derfor, at Haemate, Veyvondi, Wilnativ og Willfact 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.

Pakningens størrelser

Pakningerne for Veyvondi (650 IE og 1300 IE) måler hhv. 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.

Pakningsstørrelserne for Haemate, Wilnativ og Willfact adskiller sig lidt, men fagudvalget vurderer ikke, at der er betydende forskel mellem lægemidlerne.

Medfølgende utensilier

Veyvondi: 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).

Haemate: Et hætteglas med pulver, et hætteglas med 10 ml eller 15 ml vand til injektionsvæsker, et overføringssæt med filter 20/20, en engangssprøjte, 10 ml eller 20 ml, et injektionssæt, to alkoholswabs og et plaster.

Wilnativ: Et hætteglas med pulver, type I-glas lukket med en prop (brombutylgummi) og forseglet med flip-off-låg, et hætteglas med solvens (5 ml vand til injektionsvæsker med 0,1 % polysorbat 80), type I-glas lukket med en prop (chlorbutylgummi) og forseglet med et flip-off-låg. En æske med medicinsk udstyr (1 éngangssprøjte, 1 overføringssæt (Mix2VialTM), 1 infusionsæt) og to alkoholservietter.

Willfact: Pulver i et hætteglas (type I-glas) med en brombutylprop, solvens i et injektionshætteglas (type I-glas) med chlorbutylprop og et overføringssystem.

19 Bilag 6: Evidensens kvalitet

Cochrane Risk of Bias

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

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

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	• Unclear	There is no information on confounder and therefore the risk of bias is unclear.
Selection of participants into the study	• 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	• Low	The intervention is relatively clearly defined.
Deviations from intended interventions	• Low	Nothing suggests that the intervention received deviated essentially from the intended intervention.
Missing data	• Moderate	Only 4/8 (50 %) patients from the first treatment arm were analyzed.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	• 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	• Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	• 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	• Low	At Clinicaltrials.gov (ID NCT01410227) were defined 66 outcome measures, however, nothing suggests that the selection of reported results was biased.
Overall bias	• 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](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/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	• 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	• 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	• Low	The interventions are clearly defined.
Deviations from intended interventions	• Low	Nothing suggests that the interventions received deviated essentially from the intended interventions.
Missing data	• 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	• 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	• Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	• Low	No concern. Inhibitor is detected via clinical laboratory tests.
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 study.
Overall bias	• 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	• 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	• 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	• Moderate	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. 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	• Low	Nothing suggests that the interventions deviated from those intended, despite of the study design.
Missing data	• 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	• 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	• Low	No concern. Based on primary pharmacokinetic parameters.
Adverse events	• 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	• 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

[\(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 	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. 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 	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 	The subjects were evaluated at 12 centers, while 11 additional participating centers did not enroll any subjects. 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.
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 	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. 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.
FVIII activity	<ul style="list-style-type: none"> Low 	No concern. The analyses were performed at a laboratory.

Adverse events	• 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	• 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	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	<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 	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	<ul style="list-style-type: none"> Moderate 	Risk of bias regarding the confounding is judged as moderate due to the study being single arm.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> Low 	This prospective, open-label multinational clinical study documents 28 individuals who underwent 30 surgical procedures managed with wilate®. Twenty-one patients had von Willebrand disease Type 3, and 21 surgeries were major. No concern of risk of bias due to selection of participants.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> 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	<ul style="list-style-type: none"> Low 	Nothing suggests bias in the selection of reported results. (Clinicaltrials.gov ID NCT01365546).
Overall bias	<ul style="list-style-type: none"> 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	• 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	• 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	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	• Low	Nothing suggests that the interventions deviated from those intended.
Missing data	• 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	• 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	• 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	• 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 	<p>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.</p>
---------------------	--	---

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	<ul style="list-style-type: none"> • Unclear 	As no confounders are mentioned in the article, the risk of bias is judged unclear.
Selection of participants into the study	<ul style="list-style-type: none"> • Low 	No concern regarding the selection of participants.
Classification of interventions	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Low 	No concern regarding the deviations from intended interventions.
Missing data	<ul style="list-style-type: none"> • Low 	No concern regarding the missing data.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • Low 	Adverse events related to the treatment were recorded in a standardized case report form. No concern of bias.
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 	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.

Wilnativ

[\(Efficacy and safety of Wilate in paediatric VWD patients under 6 years of age – results of a prospective multicenter clinical study including recovery information, Nowak-Göttl et al., 2013\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	• Moderate	The study has a non-controlled design, which means that there is by definition a risk of bias regarding confounding.
Selection of participants into the study	• Low	The study was performed in children under 6 years of age with inherited von Willebrand disease in order to evaluate the efficacy and safety of the study drug both in the prevention and treatment of bleeding episodes and in surgical procedures. There is no concern regarding the selection of participants into the study.
Classification of interventions	• Low	No concern. The interventions are described relatively well.
Deviations from intended interventions	• Low	Nothing suggests that the interventions deviated from what was planned.
Missing data	• Low	No concern regarding the missing data, all 15 patients were included in analyses.
Measured outcomes		
Hemostatic efficacy	• Moderate	Efficacy assessment in bleeding episodes, surgery and overall evaluation was rated using a four-point hemostatic efficacy rating scale (none, moderate, good, excellent). This is assessed as having moderate bias due to the possible subjectivity in ranking.
Adverse events	• Low	Nothing suggests bias regarding the AEs.
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	The overall risk of bias is judged as moderate due to the non-controlled design of the study and the possible subjectivity in assessing the hemostatic efficacy. The risk of bias regarding the selection of reported results is unclear due to the unavailability of the original study protocol. The rest of the domains is judged to have low risk of bias.

Haemate og Wilnativ

[\(Long-term secondary prophylaxis in children, adolescents and young adults with von Willebrand disease, Halimeh et al., 2011\)](#)

Bias	Risk of bias	Elaboration
Confounding	• Unclear	The confounders are not known and therefore there is an unclear risk of bias.
Selection of participants into the study	• Low	Patients with concomitant bleeding disorders, patients with von Willebrand disease and known inhibitor development, and patients with acquired von Willebrand disease were excluded from the study. In addition, patients with von Willebrand disease and life-threatening diseases or anticipated non-compliance were not enrolled. Nothing suggests bias regarding the selection of participants.
Classification of interventions	• Low	No concern.
Deviations from intended interventions	• Low	Nothing suggests that the interventions deviated from what was planned.
Missing data	• Moderate	32 of 82 consecutively enrolled Caucasian patients aged 0.5 to 38 years with a first symptomatic bleeding episode leading to diagnosis of von Willebrand disease fulfilled the inclusion criteria for long-term secondary prophylactic therapy.
Measured outcomes		
Frequency of bleeding episodes / Change in bleeding score	• Moderate	As the bleeding was patient-reported, there is a moderate risk of bias.
Change in hemoglobin concentrations during the prophylaxis period	• Low	No concern of bias regarding the change in hemoglobin concentration.
Adverse events	• Low	Nothing suggests bias regarding the AEs.
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	The overall risk of bias is judged as moderate due to the unclear risk of bias of confounding and of selection of reported results, and due to moderate risk of bias of missing data and frequency of bleeding episodes.