



# Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjeneste

ID2017\_114

Vonicog alfa (Veyvondi) til  
behandling av von Willebrands  
sykdom hos voksne.

Vurdering av innsendt  
dokumentasjon

12-04-2019

## FORORD

---

Implementering av Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i det nye systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til etablering og implementering av det nye systemet. Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer det innsendte datagrunnlaget for alle viktige kliniske utfall, angitt ressursbruk samt gitte forutsetninger for analysen utarbeidet av MT-innehaver, og de presenterte resultater. Legemiddelverket utfører ikke egne helseøkonomiske analyser. Legemiddelverket kan ved behov innhente tilleggsopplysninger hos søkeren eller på egen hånd søke etter oppdatert informasjon og foreta egne beregninger av kostnader og kostnadseffektivitet.

Legemiddelverket vurderer relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. Legemiddelverket vurderer ikke den nytte risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelse prosedyre. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten ([www.legemiddelverket.no](http://www.legemiddelverket.no)).

## OPPSUMMERING

---

### Formål

Legemiddelverket har vurdert relativ effekt og sikkerhet mellom Veyvondi og Willfact i henhold til bestilling ID2017\_114 Vonicog alfa (Veyvondi) til behandling av von Willebrands sykdom hos voksne, og godkjent preparatomtale. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Shire Norway AS.

### Bakgrunn

Veyvondi er et legemiddel til behandling av von Willebrands sykdom hos voksne. Den generelle kliniske effekten ved behandling av von Willebrands sykdom er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Shire har anslått om lag 44 – 140 pasienter som er aktuelle for behandling med Veyvondi hvert år i Norge.

### Effektdokumentasjon i henhold til norsk klinisk praksis

Basert på tilgjengelig dokumentasjon, mener Legemiddelverket det er tilstrekkelig dokumentert at Veyvondi har sammenlignbar effekt og sikkerhet med Willfact.

### Alvorlighet og helsetap

Ikke relevant i en kostnadsminimeringsanalyse.

### Kostnadsminimeringsanalyse

Basert på innsendt dokumentasjon, er det ikke mulig å konkludere om evt. forskjeller i behandlingstkostnader mellom Veyvondi og Willfact. Legemiddelverket har dermed ikke vurdert om behandling med Veyvondi er kostnadseffektiv, men kun relativ effekt og sikkerhet. Kostnadseffektiviteten vil være avhengig av en rekke faktorer, deriblant utfallet av årets anbud for blodkoagulasjonsfaktorer.

### Budsjettkonsekvenser

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

## INNHOLODFORTEGNELSE

---

FORORD.....	2
OPPSUMMERING .....	3
INNHOLODFORTEGNELSE .....	4
LOGG .....	5
ORDLISTE .....	6
<b>1 BAKGRUNN.....</b>	<b>7</b>
1.1 PROBLEMSTILLING .....	7
1.2 VON WILLEBRANDS SYKDOM .....	7
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP .....	7
1.4 BEHANDLING AV VON WILLEBRANDS SYKDOM HOS VOKSNE.....	8
1.4.1 <i>Behandling med vonicog alfa</i> .....	8
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i> .....	8
1.4.3 <i>Komparator</i> .....	9
1.4.4 <i>Behandling med plasmaderivert von Willebrands faktor</i> .....	9
<b>2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT .....</b>	<b>10</b>
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDTE STUDIER .....	10
<b>3 KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE .....</b>	<b>16</b>
<b>4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....</b>	<b>20</b>
<b>5 OPPSUMMERING .....</b>	<b>21</b>
REFERANSER.....	22
APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN .....	23

## LOGG

<b>Bestilling:</b>	<i>ID_nr 2017_114: Vonicog alfa (Veyvondi) til behandling av von Willebrands sykdom hos voksne.</i>
<b>Forslagstiller:</b>	Statens legemiddelverk
<b>Legemiddelfirma:</b>	Shire Norway AS
<b>Preparat:</b>	Veyvondi
<b>Virkestoff:</b>	Vonicog alfa (rekombinant von Willebrand faktor)
<b>Indikasjon:</b>	Til voksne ( $\geq 18$ år) med von Willebrands sykdom (VWD) når behandling med desmopressin (DDAVP) alene ikke er tilstrekkelig eller ikke er indisert for behandling av blødning og kirurgisk blødning og forebygging av kirurgisk blødning.
<b>ATC-nr:</b>	B02BD10
<b>Prosess</b>	
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	22-01-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	12-11-2018
Klinikere kontaktet for første gang	27-02-2019
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	11-04-2019
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	30-01-2019
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	19-02-2019
Rapport ferdigstilt:	12-04-2019
Saksbehandlingstid:	131 dager hvorav 20 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos Legemiddelverket på 131 dager.
Saksutredere:	Leung Ming Yu

## ORDLISTE

---

AUP	Apotekenes utsalgspris
IE	Internasjonale enheter
MVA	Merverdiavgift
pVWF	Plasmaderivert von Willebrands faktor
rVWF	Rekombinant von Willebrands faktor
VWD	von Willebrands sykdom
VWF	von Willebrands faktor

# 1 BAKGRUNN

---

## 1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes vonicog alfa, en rekombinant von Willebrands faktor (rVWF), mot plasmaderivert von Willebrands faktor (pVWF) i en kostnadsminimeringsanalyse levert inn av Shire Norway AS (heretter Shire). Disse blodkoagulasjonsfaktorene er p.t. omfattet av anskaffelse LIS 1812a (ATC-kode B02BD06 – von Willebrands faktor og koagulasjonsfaktor VIII i kombinasjon og ATC-kode B02BD10 – von Willebrands faktor). Ny anbudskonkurranse er lyst ut med innleveringsfrist 9. mai 2019.

## 1.2 VON WILLEBRANDS SYKDOM

von Willebrands sykdom (VWD) er den vanligste blødersykdommen og tilstanden er arvelig. Sykdommen skyldes mangel på eller defekte von Willebrand faktor (VWF) i blodet, som igjen fører til manglende adhesjon av blodplater ved skadestedet og videre plateaggregasjon (1). Blødningsgraden varierer fra mild til meget alvorlig. VWD deles inn i tre hovedtyper (2):

- Type 1: Pasientene har nedsatt mengde VWF. Dette er den mest vanlige formen for VWD, om lag 75 % av pasientene er i denne gruppen på verdensbasis. Dette er den mildeste formen for VWD.
- Type 2: Pasientene har funksjonelt defekte VWF. For denne gruppen er det identifisert en rekke subtyper: type 2A, 2B, 2M og 2N.
- Type 3: Fravær av VWF. Er den mest alvorlige formen for VWD.

Shire anslår om lag 420 pasienter i Norge (alle typer). Det vil hovedsakelig være type 2 og 3 pasienter som trenger denne typen behandling med blodkoagulasjonsfaktorer. På grunn av usikkerheten i prevalens og insidens, har Shire anslått om lag 44 – 140 pasienter i Norge.

## 1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorlighetsgraden til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Ved høy alvorlighet aksepteres høyere ressursbruk i forhold til nytten enn ved lavere alvorlighet (3). Dette kriteriet får kun betydning dersom legemiddelfirma dokumenterer kostnadseffektivitet ved hjelp av en kostnad-per-QALY analyse. Shire har i dette tilfellet kun levert inn dokumentasjon på relativ effekt og sikkerhet, for å dokumentere sammenlignbar effekt og sikkerhet som relevant komparator. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Legemiddelverket har tidligere vurdert VWD som en alvorlig og langvarig sykdom (4).

## 1.4 BEHANDLING AV VON WILLEBRANDS SYKDOM HOS VOKSNE

### 1.4.1 Behandling med vonicog alfa

- *Indikasjon*

Vonicog alfa er indisert til voksne pasienter (18 år og eldre) med von Willebrands sykdom (VWD) når behandling med desmopressin (DDAVP) alene ikke er tilstrekkelig eller ikke er indisert for

- behandling av blødning og kirurgisk blødning
- forebygging av kirurgisk blødning.

Vonicog alfa skal ikke brukes til behandling av hemofili A.

- *Virkningsmekanisme*

Vonicog alfa korrigerer hemostatiske avvik hos pasienter med mangel på von Willebrand-faktor (von Willebrands sykdom) på to måter:

- Gjenoppretter plateadhesjon til det vaskulære subendotelet på stedet med karskade
- Stabilisering av endogen koagulasjonsfaktor VIII

- *Dosering*

Dosering og administreringsfrekvens må tilpasses individuelt basert på klinisk vurdering og pasientens vekt, på typen og alvorlighetsgraden av blødningsepisodene/det kirurgiske inngrepet samt på overvåking av egnede kliniske og laboratoriemessige tiltak. Dose basert på kroppsvekt kan kreve justering hos undervektige eller overvektige pasienter. Se preparatomtalen for mer detaljert informasjon (5).

- *Bivirkninger*

Under behandling med vonicog alfa kan følgende bivirkninger oppstå:

Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner, tromboemboliske hendelser, utvikling av inhibitorer mot VWF.

Det henvises til preparatomtalen for mer utfyllende informasjon om behandlingen med vonicog alfa (5).

### 1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Nordic Hemophilia Council består av klinikere fra de fem nordiske landene og utarbeider retningslinjer for blant annet VWD (6, 7). For pasienter der desmopressin alene ikke er effektivt eller er kontraindisert, er VWF/FVIII-konsentrater anbefalt behandling. Per i dag er det tre produkter tilgjengelig på det norske markedet: Haemate, Wilate og Willfact. De to førstnevnte er kombinasjonspreparater som inneholder både VWF og FVIII, mens Willfact kun inneholder plasmaderivert VWF (pVWF) (kan inneholde små mengder av FVIII). Dosering avhenger av blant annet pasientens endogene nivåer av VWF og FVIII, tilstanden som behandles, samt respons på gitt behandling. For å oppnå hemostase, må det administreres VWF i mengder som resulterer i nivåer av sirkulerende VWF Ristocetin Cofactor (VWF:RCo) på > 0,6 IE/ml (60 %) og FVIII-koagulantaktivitet (FVIII:C) på > 0,4 IE/ml (40 %).



rVWF vil kunne erstatte pVWF i tilfeller der pasienten kun behøver eksogen tilførsel av VWF og ikke FVIII, evt. tilfeller der man vil ha bedre kontroll på forholdet VWF/FVIII.

### 1.4.3 Komparator

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er pVWF (Willfact).

### 1.4.4 Behandling med plasmaderivert von Willebrands faktor

- *Indikasjon*  
pVWF er indisert til forebygging og behandling av blødninger og kirurgiske blødninger ved von Willebrands sykdom når behandling med desmopressin (DDAVP) alene ikke er effektivt eller er kontraindisert. pVWF skal ikke brukes til behandling av hemofili A.
- *Virkningsmekanisme*  
korrigerer hemostatiske avvik hos pasienter med mangel på von Willebrand-faktor (von Willebrands sykdom) på to måter:
  - Gjenoppretter plateadhesjon til det vaskulære subendotelet på stedet med karskade
  - Stabilisering av endogen koagulasjonsfaktor VIII
- *Dosering*  
Første dose av Willfact er 40 til 80 IE/kg ved behandling av blødninger eller traumer, sammen med nødvendig mengde av et faktor VIII-preparat for å oppnå riktig plasmanivå av FVIII:C beregnet ut fra pasientens plasmanivå av FVIII:C ved baseline, omgående før intervensjonen eller så snart som mulig etter at en blødningsepisode eller et stort traume har startet. Ved kirurgi bør det gis 1 time før prosedyren.  
Dose og doseringsintervall bør tilpasses den kliniske effekten i hvert enkelt tilfelle. Se preparatomtalen for mer detaljert informasjon (8).
- *Bivirkninger*  
Overfølsomhet eller allergiske reaksjoner er observert i mindre vanlige tilfeller, og kan i noen tilfeller forverres til alvorlig anafylaksi (inkludert sjokk). Utvikling av inhibitorer mot VWF og tromboemboliske hendelser.

Det henvises til preparatomtalen for mer utfyllende informasjon om behandlingen med pVWF (8).

## **2 DOKUMENTASJON FOR Å VISE RELATIV EFFEKT**

---

Shire har gjennomført et litteratursøk for å identifisere studier som omhandlet behandling av spontane blødninger med ett enkelt pVWF-produkt. Søkestrategi, søkeresultat og seleksjon av studier er sparsomt dokumentert. Det ble identifisert 150 studier. Fire studier ble inkludert i en ujustert, indirekte sammenligning (spontane blødninger). Tre studier danner grunnlaget for forbruk (kostnader) av VWF ved blødningshendelser og kirurgiske inngrep. Studiene av Gill et al. 2015 og Borel-Derlon et al. inngikk i begge analysene.

### **2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER**

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen.

*Tabell 1: Oversikt over relevante, innsendte studier*

Studie	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
<b>NCT01410227</b> <b>Gill et al. 2015 (9)</b>	Menn og kvinner (18-65 år) med VWD type 3 eller alvorlig type 1/2 behandlet for $\geq 1$ blødninger siste 12 mnd. før studiestart.	rVWF. Mindre/moderate blødninger: 40-60 IE/kg. Større blødninger: opptil 80 IE/kg. Ved første dose: koadministrering av FVIII i 1,3:1 forhold, deretter ved behov.	Ingen.	Behandlingssuksess av blødning definert som score $< 2,5$ i Hemostatic efficacy rating scale	Andelen som fikk score $\leq 2$ (tilsvarer «excellent» eller «good» i Hemostatic efficacy rating scale). Antall infusjoner og IE/kg for å kontrollere blødning. Sikkerhet.
<b>NCT02283268</b> <b>Peyvandi et al. 2019 (10)</b>	Pasienter $> 18$ år med alvorlig VWD planlagt for kirurgisk inngrep.	rVWF 40-60 IE/kg 12-24 timer før operasjonen. Dersom tilfredsstillende nivå av FVIII:C 3 timer før operasjonen: ny dose rVWF; hvis ikke: koadministrering av FVIII sammen med rVWF og deretter ved behov i opptil 14 dager etter operasjonen.	Ingen.	Hemostatisk effekt målt vha. 4-poengsskala («excellent», «good», «moderate», «none») 24 timer etter siste infusjon eller 14 dager etter planlagt operasjon.	Predikert vs. faktisk blodtap under planlagt operasjon («excellent», «good», «moderate», «none») Hemostatisk effekt under operasjonen («excellent», «good», «moderate», «none») Sikkerhet.

<p><b>Borel-Derlon et al. 2007 (11)</b></p>	<p>Uklare inklusjons-/eksklusjonkriterier. Alder 5-81 år. Franske studiepasienter: VWF:RCo &lt; 30 IUdL-1 or FVIII &lt; 30 IU dL-1. Europeiske studiepasienter: 1) mer enn 1 tidligere blødningsepisode og 2) minst en av følgende: hudblødning &gt; 15 min; VWF:RCo &lt; 10 IE/dL; FVIII:C &lt; 20 IE/dL. For begge populasjonene: 1) arvelig VWD som ikke responderer på desmopressin og 2) tidligere behandlet med plasmaderiverte produkter eller røde blodceller.</p>	<p><i>Blødningshendelser:</i> Initial dose: pVWF 40-50 IE/kg. Ved alvorlige blødninger eller FVIII-nivå &lt; 20 IE/dL hadde utprøver lov til å koadministrere FVIII 30-40 IE/kg. Påfølgende doser var standardisert på følge måte: ◦Fransk studie: 2 daglige infusjoner på 30-50 IE/kg. ◦Eur. Studie: 2 daglige infusjoner på 60 IE/kg første 48 timer. ◦For begge: behandlingen fortsetter så lenge det var klinisk hensiktsmessig.</p> <p><i>Planlagt kirurgiske inngrep:</i> pVWF 50-60 IE/kg 12-24 timer før operasjonen, deretter ny infusjon 1 time før operasjonen. Vedlikeholdsdose på 50 IE/kg 2 ganger daglig (3 ganger hvis type 3) i den franske populasjonen; 60 IE/kg først 2 ganger daglig, deretter hver eller annenhver dag i den europeiske populasjonen.</p>	<p>Ingen.</p>	<p>Blødningshendelser behandlet i hjemmet eller sykehus: effekt ble evaluert 6 og 24 timer etter behandlingsstart av hhv. pasient/formynder eller lege.</p> <p>Forebygging av blødninger ved planlagte og ikke-planlagte operasjoner: Blødtap, transfusjoner og forbruk av pVWF. Hemostase ble evaluert vha. 4 kategorier: "excellent", bleeding during surgery and the postoperative period similar to that expected for normal individuals; "good", slightly excessive bleeding; "moderate", moderately excessive bleeding; «none», severe bleeding.</p>	<p>Sikkerhet.</p>
---	--	---	---------------	--	-------------------

	<i>Ikke-planlagt kirurgi:</i> Samme regime som over, men første dose gitt sammen med FVIII 1 time før operasjonen.				
<b>Gill et al. 2003 (12)</b>	Menn og kvinner (alle aldre) med kongenital VWD. Pasienter som hadde en forventet effekt av VWF. Pasienter med inhibitorer mot VWF ble ekskludert fra studien.	pVWF i kombinasjon med FVIII (Humate-P).	Ingen.	Hemostatisk effekt som evaluert av utprøver (tre kategorier).	Antall infusjoner som behøvdtes; antall blødninger; sikkerhet.
<b>Berntorp et al. 2009 (13)</b>	HIV-negative pasienter som ikke responderte på DDAVP. Pasienter med inhibitorer mot VWF ble ekskludert fra studien.	pVWF i kombinasjon med FVIII (Wilate).	Ingen.	Behandlingsrespons som evaluert av utprøver, formynder, eller pasienten selv (fire kategorier: «excellent», «good», «moderate», «none»).	Sikkerhet og tolerabilitet.

## Pågående studier

Shire har opplyst om to pågående studier. Disse studiene undersøker rVWF til profylaktisk behandling og behandling av barn. rVWF er per i dag ikke indisert for disse bruksområdene.

Tabell 2 Pågående studier (kilde: Shire)

Title of the study and RCT (clinical-trials.gov)	Objective of the study (patient pop., etc.)	Intervention	Comparator	Outcome	Starting date	Expected end date
A PROSPECTIVE, PHASE 3, OPEN-LABEL, INTERNATIONAL MULTICENTER STUDY ON EFFICACY AND SAFETY OF PROPHYLAXIS WITH rVWF IN SEVERE VON WILLEBRAND DISEASE (NCT02973087)	To investigate the efficacy and safety, including immunogenicity and thrombogenicity of prophylactic treatment with recombinant von Willebrand factor (rVWF) in subjects with severe VWD.	rVWF rFVIII	None	Prospectively recorded annualized bleeding rate (ABR) for spontaneous (not related to trauma) bleeding episodes during prophylactic treatment with (rVWF) and the participants' historical ABR for spontaneous bleeding episodes during on-demand treatment [ Time Frame: Approximately 1 year ]	December 22, 2017	May 20, 2019
A Phase 3, Prospective, Multicenter, Uncontrolled, Open-Label Clinical Study to Determine the Efficacy, Safety, and Tolerability of rVWF With or Without ADVATE in the Treatment and Control of Bleeding Episodes, the Efficacy and Safety of rVWF in Elective and Emergency Surgeries, and the Pharmacokinetics (PK) of rVWF in Children Diagnosed With Severe Von Willebrand Disease (NCT02932618)	The purpose of this study in pediatric participants (<18 years of age) with severe hereditary von Willebrand disease (VWD) is:  1. To assess the efficacy, safety, and tolerability of recombinant von Willebrand Factor (rVWF), with or without ADVATE, in the treatment and control of nonsurgical bleeding events 2. To assess the efficacy and safety of rVWF with ADVATE during elective or emergency surgery 3. To determine the pharmacokinetic (PK) profile of rVWF	rVWF rFVIII	None	Hemostatic efficacy [Time Frame: Within 24 hours of the beginning of a bleeding episode (BE)] Treatment success for rVWF-treated nonsurgical bleeding episodes (using a 4-point scale: Excellent, Good, Moderate, None).	December 18, 2017	May 29, 2020

## Legemiddelverkets vurdering av innsendt klinisk dokumentasjon

Shire skriver at de kun har foretatt et litteratursøk for «on demand»-indikasjonen (spontane blødninger) for pVWF. Utfall fra studier som så på VWF-behandling ved kirurgi ble ikke sammenlignet. Samtidig oppgir de at formålet med litteratursøket var å svare på følgende to forskningsspørsmål:

1. Hva er sikkerheten og effekten av VWF-produkter brukt til behandling ved spontane blødninger hos pasienter med VWD?
2. Hva er sikkerheten og effekten av Veyvondi i den perioperative perioden hos voksne pasienter (≥18 år) med VWD?

Det er uklart for Legemiddelverket hvordan studieseleksjon er gjort og det er ikke oppgitt hvilke databaser som det er søkt i og tidsrom for søket. Videre framstår det som merkelig at Shire kun ser på utfall fra spontane blødninger i den indirekte sammenligningen, selv om de har oppgitt to forskningsspørsmål. Disse to spørsmålene dekker bedre den godkjente indikasjonen for vonicog alfa.

Shire identifiserte 150 studier, men skriver at kun to av disse ble brukt i den ujusterte, indirekte sammenligningen, basert på kriteriet «*narrowed down to publications of prospective studies using a single VWF product that appeared to be phase 3 clinical studies used for drug approval*». Videre opplyser Shire om at en tredje studie ble identifisert på et senere tidspunkt. Shire lister opp relevante studier i tabell 52 fra søknaden. Her skriver de at fire studier er inkludert i den indirekte sammenligningen av totalt fem studier («on demand») som er listet opp i tabell 52. Det er videre listet opp fem studier i tabell 52 som omhandlet VWF-behandling ved kirurgi.

Legemiddelverket sendte skriftlige spørsmål den 30. januar 2018 for å oppklare blant annet inkonsistensen mellom beskrevet litteratursøk og resultater fra dette søket. Shire sendte den 19. februar 2019 et skriftlig svar på Legemiddelverkets spørsmål. Søkene ble gjort i Embase og MEDLINE. Utover dette, ga tilsvaret ingen oppklarende informasjon om alle de inkonsistente forholdene som ble avdekket ved en nærmere gjennomgang av innsendt dokumentasjon.

Resultatene fra den ujusterte, indirekte sammenligningen var generelt i favør av rVWF. Ujusterte sammenligninger kan ikke rette opp eventuelle skjevheter mellom studiene og må derfor tolkes med stor varsomhet. Det er videre noe uklart hvilke kriterier som ligger til grunn for studiene i denne ujusterte sammenligningen.

#### *Konklusjon*

Basert på tilgjengelig/innsendt dokumentasjon mener Legemiddelverket at det er tilstrekkelig vist at rVWF ikke er mindre effektiv enn pVWF. Både pVWF og rVWF er forbundet med relativt få bivirkninger og framstår som tilsynelatende like sikre i bruk. Legemiddelverket anser derfor forutsetningene for en kostnadsminimeringsanalyse som oppfylt.

### **3 KOSTNADSMINIMERINGSANALYSE**

---

En kostnadsminimeringsanalyse forutsetter at effekt og sikkerhet mellom intervensjon og komparator er tilnærmet like. Basert på foreliggende dokumentasjon, mener Legemiddelverket at denne forutsetningen er oppfylt og en kostnadsminimeringsanalyse kan benyttes i denne metodevurderingen. Siden effekt og sikkerhet er antatt like, ser man kun på legemiddelkostnadene i denne analysen.

VWF doseres etter kroppsvekt. Gjennomsnittlig kroppsvekt (77,7 kg) Shire bruker i sine beregninger er ikke hentet fra studiene dosene er basert på, men tar utgangspunkt i en gjennomsnittlig kroppsvekt fra NORKOST 3, en landsomfattende kostholdsundersøkelse fra 2010-11 (14). Shire inkluderer også svinn i sin analyse.

#### **Direkte kostnader**

Shire har estimert median dose og doseringsfrekvens ved blødningshendelser og kirurgiske inngrep, se Tabell 3 og

Tabell 4. For rVWF er tabellen basert på Gill et al. (9) og Peyvandi et al. (10) for hhv. blødningshendelser og kirurgiske inngrep. For pVWF er tabellen basert på Borel-Derlon et al. (11).



Tabell 3 Dosering rVWF (kilde: Shire)

	Loading dose		Maintenance dose	
	IU/kg	No. of infusions	IU/kg	No. of infusions
Minor bleed	47.1 IU/kg	1	-	0
Major bleed	50 IU/kg	1	50 IU/kg	1
Minor surgery	40.6 IU/kg	1	39.7 IU/kg	2 <sup>a</sup>
Major surgery	92.8 IU/kg	1	33.0 IU/kg	6.5 <sup>b</sup>

Note: a) 3 minus 1 loading dose. b) 7.5 minus 1 loading dose.

Tabell 4 Dosering pVWF (kilde: Shire)

	Loading dose		Maintenance dose	
	IU/kg	No. of infusions	IU/kg	No. of infusions
Minor bleed <sup>a</sup>	39.9 IU/kg	1	39.9 IU/kg	1
Major bleed <sup>b</sup>	44.4 IU/kg	1	44.4 IU/kg	5
Minor surgery <sup>c</sup>	34.2 IU/kg	1	34.2 IU/kg	2
Major surgery <sup>d</sup>	28.8 IU/kg	1	28.8 IU/kg	10

Note: a) Weighted average of nasopharyngeal, oral and other bleed data. b) Weighted average of genital, GI, and musculoskeletal bleed c) Average of needle liver biopsy, general surgery and procedures data. d) Weighted average of needle liver biopsy, dental, orthopedic, gynecological/obstetrical and gastrointestinal surgeries.

I tillegg har Shire estimert kostnader for ko-administrering av FVIII. Øvrige administrasjonskostnader er antatt like for intervensjon og komparator.

Tabell 5 Dosering av FVIII (kilde: Shire)

	VEYVONDI regimes		Willfact regimes	
	IU/kg	Bleeds that received FVIII (%)	IU/kg	Bleeds that received FVIII (%)
Minor bleed	36.2	95%	30.2	38%
Major bleed	38.5	95%	34.2	38%
Minor surgery	12.8	33%	-	-
Major surgery	42.3	33%	-	-

Shire har brukt maksimal AUP ekskl. mva. i beregningene av kostnader. Som grunnlag for FVIII-kostnader har Shire brukt listepriisen til Advate 3000 IE. Bløderpreparater har nylig blitt prisrevidert med nye maksimalpriser fra 1. januar 2019. Nye maksimalpriser er marginalt lavere enn de Shire har tatt utgangspunkt i sin analyse.

Tabell 6 Oppdaterte legemiddelpriser (kilde: Legemiddelverket)

Varenummer	Handelsnavn	Styrke	Maks AUP ekskl. mva	Pris pr IE
595296	Advate	3 000 IE	18 054,72	6,02
453328	Veyvondi	1 300 IE	13 582,48	10,45
569223	Veyvondi	650 IE	6 805,76	10,47
67012	Willfact	1 000 IE	8 798,96	8,80

### Legemiddelverkets vurdering av innsendte kostnader

Legemiddelverket mener det er stor usikkerhet i de estimerte doseringene av rVWF og pVWF. Dette skyldes stor heterogenitet (ulik pasientpopulasjon, behandlingsprotokoll, blødningsgrad, osv) mellom studiene som ligger til grunn for estimatene. Dette gjør det vanskelig å sammenligne doseestimatene.

Shire har ikke lagt ved beregningene (kun resultatene av beregningene), så det har ikke vært mulig for Legemiddelverket å kontrollregne på dette. Etter å ha sett på resultatene fra de respektive studiene og tabell 3 og 4 fra Shire, er det uklart for Legemiddelverket hvordan Shire har vektet og beregnet disse dosene.

Det kan virke som behandling med rVWF kan kreve større mengder FVIII enn behandling med pVWF. Dette kan skyldes produkter med pVWF vil inneholde små mengder av FVIII som følge av produksjonsmetoden.

Per IE er rVWF ca. 19 % dyrere enn pVWF (maksimal AUP ekskl. mva.). Den faktiske kostnadsforskjellen vil være avhengig av en rekke forhold:

- Dersom rVWF kan doseres med færre IE/kg, vil kostnadsforskjellen bli mindre
- Dersom rVWF krever flere administreringer per blødning, vil kostnadsforskjellen bli større
- Økt bruk av FVIII ved bruk av rVWF vil øke kostnadsforskjellen
- Resultater av årets anbud LIS 1812 (blodkoagulasjonsfaktorer)
- Legemiddelsvinn

Effekten av legemiddelsvinn vil være avhengig av pasientens vekt, noe som er et usikkerhetsmoment. rVWF kommer i to pakningsstørrelser, 650 IE og 1300 IE. pVWF kommer kun i 1000 IE. Teoretisk vil det være lettere å redusere mengden svinn med flere pakningsstørrelser tilgjengelig.

#### *Konklusjon*

Basert på innsendt dokumentasjon er det ikke mulig å sammenligne doseforskjeller mellom pVWF og rVWF. Priser for de ulike blodkoagulasjonsfaktorene er også av avgjørende betydning for kostnadseffektiviteten av rVWF. Det er dermed ikke mulig å gå videre med en kostnadsminimeringsanalyse.

## **4 BUDSJETTKONSEKVENSER**

---

Budsjettkonsekvenser er ikke beregnet i denne metodevurderingen.

## 5 OPPSUMMERING

---

Det finnes ingen direkte sammenlignende studier mellom rVWF og pVWF. Resultatene fra den ujusterte, indirekte sammenligningen var generelt i favør av rVWF, men dette må tolkes med stor varsomhet. Etter en samlet vurdering av tilgjengelig dokumentasjon, mener Legemiddelverket det er tilstrekkelig dokumentert at rVWF har sammenlignbar effekt og sikkerhet med pVWF.

Basert på innsendt dokumentasjon, er det ikke mulig å konkludere om evt. forskjeller i behandlingstkostnader mellom rVWF og pVWF knyttet til spontane blødninger og kirurgiske inngrep. Legemiddelverket har dermed ikke vurdert om behandling med rVWF er kostnadseffektiv. Kostnadseffektiviteten vil være avhengig av en rekke faktorer, deriblant utfallet av årets anbud for blodkoagulasjonsfaktorer.

Statens legemiddelverk, 12-04-2019

Elisabeth Bryn  
Enhetsleder

Leung Ming Yu  
Saksutreder

## REFERANSER

---

1. Norsk legemiddelhåndbok. T4.5.2 Von Willebrand sykdom 2016 [updated 07-03-2016. Available from: <https://www.legemiddelhandboka.no/#T4.5.2#Von%20Willebrand%20sykdom>.
2. Rick ME. Classification and pathophysiology of von Willebrand disease 2018 [updated Nov 07, 2018. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathophysiology-of-von-willebrand-disease?search=von%20willebrand%20disease&source=search\\_result&selectedTitle=3~150&usage\\_type=default&display\\_rank=3#H718018273](https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathophysiology-of-von-willebrand-disease?search=von%20willebrand%20disease&source=search_result&selectedTitle=3~150&usage_type=default&display_rank=3#H718018273).
3. Helse- og omsorgsdepartementet. Meld. St. 34 Verdier i pasientens helsetjeneste. 2015-2016. 2016.
4. Statens legemiddelverk. Refusjonsrapport - Von Willebrands faktor og human koagulasjonsfaktor VIII (Haemate) til behandling av von Willebrands sykdom og Hemofili A. . 2012.
5. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Veyvondi.
6. Lassila R, Holme PA, Landorph A, Petrini P, Onundarson PT, Hillarp A, editors. Nordic Haemophilia Council's practical guidelines on diagnosis and management of von Willebrand disease. Seminars in thrombosis and hemostasis; 2011: © Thieme Medical Publishers.
7. NHC. Nordic guidelines for diagnosis and management of von Willebrand disease 2008 [Available from: [http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesVWD\\_SL23APR2008b.pdf](http://nordhemophilia.org/library/Files/PDF-skjol/NordicGuidelinesVWD_SL23APR2008b.pdf).
8. Statens legemiddelverk. Preparatomtale - Willfact. 2015.
9. Gill JC, Castaman G, Windyga J, Kouides P, Ragni M, Leebeek FW, et al. Hemostatic efficacy, safety, and pharmacokinetics of a recombinant von Willebrand factor in severe von Willebrand disease. *Blood*. 2015;126(17):2038-46.
10. Peyvandi F, Mamaev A, Wang JD, Stasyshyn O, Timofeeva M, Curry N, et al. Phase 3 study of recombinant von Willebrand factor in patients with severe von Willebrand disease who are undergoing elective surgery. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2019;17(1):52-62.
11. Borel-Derlon A, Federici A, Roussel-Robert V, Goudemand J, Lee C, 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. *Journal of thrombosis and haemostasis*. 2007;5(6):1115-24.
12. Gill JC, Ewenstein B, Thompson A, Mueller-Velten G, Schwartz B, Group HPS. 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;9(6):688-95.
13. Berntorp E, Windyga J, Group EWS. 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;15(1):122-30.
14. Totland TH, Melnæs BK, Lundberg-Hallen N, Helland-Kigen KM, Lund-Blix NA, Myhre JB, et al. Norkost 3; En landsomfattende kostholdsundersøkelse blant menn og kvinner i Norge i alderen 18–70 år, 2010–11. Oslo: Helsedirektoratet. 2012;67.

# APPENDIKS 1: KORT OM HELSEØKONOMI OG BEGREPER I RAPPORTEN

---

Legemiddelverket har i flere år vurdert kostnadseffektivitet av legemidler som søker opptak til forhåndsgodkjent refusjon. Slike vurderinger baserer seg på "Forskrift om stønad til dekning av utgifter til viktige legemidler mv. (blåreseptforskriften)".

Følgende faglige kriterier vurderes:

- Om legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom
- Om sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i punktet over medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode
- Om legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon
- Om kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Produsenten av legemiddelet utarbeider en legemiddeløkonomisk analyse for å dokumentere at disse kriteriene er oppfylt hvorpå Legemiddelverket kritisk vurderer den innsendte analysen med tilhørende dokumentasjon.

Legemiddelverket har fra 2013 fått i oppdrag fra Helse-og omsorgsdepartementet å vurdere kostnadseffektiviteten av legemidler som vurderes innført i spesialisthelsetjenesten. Vurderingen baseres i hovedsak på legemiddeløkonomiske analyser utarbeidet av legemiddelprodusenten etter tilsvarende mal som for blåreseptsaker.

Vurdering av kostnadseffektivitet kan bidra til at samfunnet kan velge de tiltakene som maksimerer nytte gitt hensyn til fordeling m.m.

For lettere å forstå innholdet i rapporten gis det nedenfor en kort innføring i helseøkonomiske begreper som også i denne saken vil kunne forekomme.

**Legemiddeløkonomisk evaluering** – er en helseøkonomisk evaluering der intervensjonene som evalueres er legemidler

**Intervensjon** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som vurderes og som er utgangspunkt for analysen.

**Komparator** – er det behandlingsalternativet/legemidlet som sannsynligvis vil foretrekkes dersom intervensjonen tas i bruk.

**ICER** – er en måleenhet for kostnader i forhold til effekt, for vurdering av kostnadseffektivitet. ICER står for incremental cost-effect ratio, og angir den inkrementelle kostnads-effekt raten (IKER på norsk):

$$\text{ICER} = \frac{\text{Kostnader Intervensjon} - \text{Kostnader Komparator}}{\text{Helseeffekt Intervensjon} - \text{Helseeffekt Komparator}}$$

Dette betyr at ICER påvirkes av både kostnader og effekter. Usikkerheter rundt en eller begge av disse, kan ha stor betydning for ICER. I analysene inngår legemiddelkostnader, men også kostnader til sykehusinnleggelser, primærhelsetjenesten m.m. knyttet til de to behandlingene (intervensjon og komparator). ICER angir således netto merkostnad per vunnet enhet helseeffekt for den nye behandlingen sammenliknet med komparator, for eksempel merkostnader per vunne kvalitetsjusterte leveår (QALYs).

**Kostnadseffektivitet** – en intervensjon vurderes gjerne som kostnadseffektiv (sammenliknet med komparator) dersom ICER er lavere enn det man er villig til å betale for helseeffekten som oppnås. Betalingsvilligheten kan variere med alvorlighetsgrad, effektstørrelse m.m.

**Modeller** – For vurdering av kostnadseffektivitet brukes ofte helseøkonomiske beregningsmodeller. Dette fordi datagrunnlaget fra kliniske studier ofte er for begrenset til å vurdere alle relevante helseeffekter og kostnader over tilstrekkelig lang tidsperiode. I modellene kombineres best mulig informasjon fra ulike kilder matematisk for å anslå forventede effekter på helse, livskvalitet og kostnader av ulike behandlinger.

**QALY** – er et mål på størrelsen av helsegevinster. QALY står for quality adjusted life year, og angir effekt både på levetid og helserelatert livskvalitet. Til beregningene benyttes QALY-vekter (også kalt nyttevekter) for ulike helsetilstander, fra 0 ved død til 1 ved full helse. Ett år med perfekt helse tilsvarer 1 QALY. Dersom et tiltak øker levetiden til en pasient med 1 år, men at kvaliteten på dette året vurderes som lavere enn perfekt helse, vil denne gevinsten få en lavere verdi enn 1. Også effekten av tiltak som ikke er livsforlengende kan måles i QALY, i det de kan bedre helsetilstanden til pasienten i en gitt periode.

**LYG** – er en måleenhet som angir helseeffekten i vunne leveår (life years gained). Denne måleenheten kobles ofte opp mot kostnaden for en behandling og uttrykkes som merkostnad per vunne leveår. I motsetning til QALY tar LYG ikke hensyn til livskvaliteten i de vunne leveårene.

**TTO** – er en måte å måle QALY på. TTO står for "time trade off", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir bedt om å angi hvor mye tid i perfekt helse, av en fremtidig periode på 10 år, individet er villig til å oppgi for å unngå 10 år i tilstanden man vil verdsette.

**SG** – er en måte å måle QALY på. SG står for "standard gamble", og går ut på at man enten beskriver en helsetilstand for et individ, eller spør en pasient med tilstanden man ønsker å undersøke, om hvordan han verdsetter tilstanden. Dette gjøres ved at individet blir presentert for to alternativer: Alternativ 1 er å leve resten av livet med tilstanden man vil verdsette; alternativ 2 er en fiktiv intervensjon som enten vil gjøre



individet frisk fra tilstanden for resten av individets levetid eller være dødelig. Individet blir så spurt om hvor liten sannsynlighet for overlevelse ved intervensjonen individet vil være villig til å akseptere, og fortsatt takke ja til intervensjonen. Er tilstanden veldig alvorlig og lite ønskelig, vil pasienten være villig til å risikere livet i større grad og akseptere en lavere sannsynlighet for å overleve intervensjonen.

**Analyseperspektiv** – angir hvilket perspektiv analysen har. Her skiller man gjerne mellom helsetjenesteperspektiv og samfunnsperspektiv. Mens helsetjenesteperspektivet kun tar hensyn til effekter og kostnader i helsetjenesten vil man i et samfunnsperspektiv i tillegg også inkludere andre gevinster/kostnader utenom spesialisthelsetjenesten som endringer i produktivitetstap, spart tid osv.

**Ekstrapolering** – innebærer framskrivning av data utover tidsperioden med konkrete studiedata. Dette vil si en form for modellering av sannsynligheten for fremtidige hendelser basert på tilgjengelige data. Dette gjøres for eksempel i analyser hvor det kun finnes studiedata for en kortere periode. Sannsynligheten for overlevelse vurderes da utover tidsperioden dekket av tilgjengelige studiedata, og man lager en prognose på bakgrunn av dette. En slik ekstrapolering vil kunne brukes som grunnlag for et tidsperspektiv som er lengre enn det finnes studiedata for.

**Diskontering** – er en metode som benyttes for å kunne sammenlikne og summere helseeffekter og kostnader som oppstår i ulike år. De årlige helse- og kostnadsvirkninger omregnes til en nåverdi og i en slik nåverdiberegning blir både helseeffekter og kostnader diskontert med en rate som i skrivende stund er 4 prosent per år. Dette antas å gjelde de fleste tiltak innen helsesektoren. Nåverdien regnes ut etter følgende formel hvor P er nåverdi, F er kostnaden (eller helseeffekten), t er tiden og r er diskonteringsraten:

$$P = \frac{F}{(1 + r)^t}$$

**Deterministisk sensitivetsanalyse (DSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. DSA tar utgangspunkt i en deterministisk hovedanalyse. I den deterministiske hovedanalysen bruker man en fastsatt verdi for hver parameter uten å ta hensyn til usikkerheten rundt parameteren. I en deterministisk *sensitivets*analyse endrer man en og en eller kun et mindre antall variabler om gangen. Ved å gjøre dette får man se effekten en bestemt variabel har på utfallet.

**Probabilistisk sensitivetsanalyse (PSA)** – er en usikkerhetsmåling som brukes for å undersøke robustheten av analysen. De enkelte parametre i den økonomiske beregningsmodellen tilordnes en sannsynlighetsfordeling. I en probabilistisk sensitivetsanalyse utføres en rekke (f.eks. 2000) simuleringer med modellen. I hver simulering trekkes en verdi for hver parameter ut ifra sannsynlighetsfordelingene. Modellen simuleres så med disse parameterverdiene. Hver simulering gir et anslag på kostnader og effekt. En kan derfor si at i en PSA endrer man en rekke gitte variabler innenfor et forhåndsbestemt intervall samtidig i hver simulering. Resultatene av simuleringene presenteres gjerne som en «sky» i et diagram med merkostnader og mereffekt på hver akse.

**Cost effect acceptability curve (CEAC)** – er en kurve som viser sammenhengen mellom betalingsvillighet og sannsynligheten for kostnadseffektivitet (dvs at ICER er lavere enn ulike nivåer for betalingsvillighet). Kurven er basert på probabilistiske simuleringer og brukes for å vurdere om et tiltak er kostnadseffektivt eller ikke avhengig av hvor tiltaket kan plasseres, over eller under CEAC.

